

(12) NACH DEM VERTRAG ÜBER DIE INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES  
PATENTWESENS (PCT) VERÖFFENTLICHTE INTERNATIONALE ANMELDUNG

(19) Weltorganisation für geistiges Eigentum  
Internationales Büro



(43) Internationales Veröffentlichungsdatum  
25. Mai 2001 (25.05.2001)

PCT

(10) Internationale Veröffentlichungsnummer  
**WO 01/36374 A2**

(51) Internationale Patentklassifikation<sup>7</sup>: C07C 217/00

Bernd [DE/DE]; Liebermannstrasse 7, 55127 Mainz (DE). JENNEWEIN, Hans, Michael [DE/DE]; Idsteiner Strasse 14, 65193 Wiesbaden (DE). SPECK, Georg [DE/DE]; In der Bitz 10, 55218 Ingelheim (DE).

(21) Internationales Aktenzeichen: PCT/EP00/11216

(22) Internationales Anmeldedatum:  
14. November 2000 (14.11.2000)

(74) Anwalt: LAUDIEN, Dieter; Boehringer Ingelheim GmbH, 55216 Ingelheim am Rhein (DE).

(25) Einreichungssprache: Deutsch

(81) Bestimmungsstaaten (*national*): AE, AU, BG, BR, CA, CN, CZ, EE, HU, ID, IL, IN, JP, KR, LT, LV, MX, NO, NZ, PL, RO, SG, SI, SK, UA, US, UZ, VN, YU, ZA.

(26) Veröffentlichungssprache: Deutsch

(30) Angaben zur Priorität:  
199 55 476.5 18. November 1999 (18.11.1999) DE

(84) Bestimmungsstaaten (*regional*): eurasisches Patent (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), europäisches Patent (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE, TR).

(71) Anmelder (*für alle Bestimmungsstaaten mit Ausnahme von US*): BOEHRINGER INGELHEIM PHARMA KG [DE/DE]; 55216 Ingelheim am Rhein (DE).

**Veröffentlicht:**

— Ohne internationalen Recherchenbericht und erneut zu veröffentlichen nach Erhalt des Berichts.

(72) Erfinder; und

(75) Erfinder/Anmelder (*nur für US*): ANDERSKEWITZ, Ralf [DE/DE]; Stromberger Strasse 36c, 55411 Bingen (DE). BRAUN, Christine [DE/CH]; Via Fabrizia, 22, CH-6512 Giubiasco (CH). HAMM, Rainer [DE/DE]; In der Bitz 20, 55218 Ingelheim am Rhein (DE). DISSE,

Zur Erklärung der Zweibuchstaben-Codes, und der anderen Abkürzungen wird auf die Erklärungen ("Guidance Notes on Codes and Abbreviations") am Anfang jeder regulären Ausgabe der PCT-Gazette verwiesen.

(54) Title: BIS-BASIC COMPOUNDS FOR USE AS TRYPTASE INHIBITORS, METHOD FOR PRODUCING THE SAME AND THEIR USE AS MEDICAMENTS

(54) Bezeichnung: BIS-BASISCHE VERBINDUNGEN ALS TRYPTASE-INHIBITOREN, VERFAHREN ZU DEREN HERSTELLUNG SOWIE DEREN VERWENDUNG ALS ARZNEIMITTEL

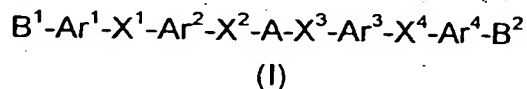
(57) Abstract: The invention relates to bis-basic compounds of the general formula (I): B<sup>1</sup>-Ar<sup>1</sup>-X<sup>1</sup>-Ar<sup>2</sup>-X<sup>2</sup>-A-X<sup>3</sup>-Ar<sup>3</sup>-X<sup>4</sup>-Ar<sup>4</sup>-B<sup>2</sup>, wherein the groups B<sup>1</sup>, B<sup>2</sup>, Ar<sup>1</sup>, Ar<sup>2</sup>, Ar<sup>3</sup>, Ar<sup>4</sup>, X<sup>1</sup>, X<sup>2</sup>, X<sup>3</sup>, X<sup>4</sup> and A have the meaning indicated in the description and the claims. The invention further relates to a method for producing the same and to their use as medicaments, especially as tryptase-inhibiting medicaments.

(57) Zusammenfassung: Die vorliegende Erfindung betrifft Bis-basische Verbindungen der allgemeinen Formel (I): B<sup>1</sup>-Ar<sup>1</sup>-X<sup>1</sup>-Ar<sup>2</sup>-X<sup>2</sup>-A-X<sup>3</sup>-Ar<sup>3</sup>-X<sup>4</sup>-Ar<sup>4</sup>-B<sup>2</sup>, in der die Reste B<sup>1</sup>, B<sup>2</sup>, Ar<sup>1</sup>, Ar<sup>2</sup>, Ar<sup>3</sup>, Ar<sup>4</sup>, X<sup>1</sup>, X<sup>2</sup>, X<sup>3</sup>, X<sup>4</sup> und A die in der nachstehenden Beschreibung und in den Ansprüchen genannte Bedeutung haben können, Verfahren zu deren Herstellung und deren Verwendung als Arzneimittel, insbesondere als Arzneimittel mit Tryptase-inhibierender Wirkung.

WO 01/36374 A2

# Bis-basische Verbindungen als Tryptase-Inhibitoren, Verfahren zu deren Herstellung sowie deren Verwendung als Arzneimittel

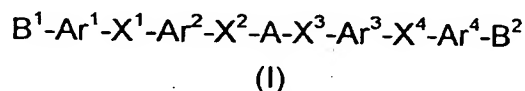
- 5 Die vorliegende Erfindung betrifft Bis-basische Verbindungen der allgemeinen Formel (I)



- 10 in der die Reste  $\text{B}^1$ ,  $\text{B}^2$ ,  $\text{Ar}^1$ ,  $\text{Ar}^2$ ,  $\text{Ar}^3$ ,  $\text{Ar}^4$ ,  $\text{X}^1$ ,  $\text{X}^2$ ,  $\text{X}^3$ ,  $\text{X}^4$  und A die in der nachstehenden Beschreibung und in den Ansprüchen genannte Bedeutung haben können, Verfahren zu deren Herstellung und deren Verwendung als Arzneimittel, insbesondere als Arzneimittel mit Tryptase-inhibierender Wirkung.
- 15 Tryptase-Inhibitoren können bei der Herstellung von Arzneimitteln Verwendung finden, die zur Vorbeugung und/oder Behandlung entzündlicher und/oder allergischer Erkrankungen dienen.

- Es ist dementsprechend Aufgabe der vorliegenden Erfindung, neue Verbindungen bereitzustellen, die eine Tryptase-inhibierende Wirkung aufweisen und zur Vorbeugung und Behandlung von Erkrankungen, in denen Tryptase-Inhibitoren einen therapeutischen Nutzen entfalten können, Verwendung finden können.

- Bei den erfindungsgemäßen Verbindungen handelt es sich um Bis-basische Verbindungen der allgemeinen Formel (I)



worin

- 30  $\text{B}^1$  und  $\text{B}^2$  gleich oder verschieden  $-\text{C}(=\text{NR}^1)\text{-NR}^{1'}\text{H}$ ,  $-\text{CH}_2\text{NH}_2$ ,  $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NH}_2$  oder  $-\text{NH-C}(=\text{NH})\text{-NH}_2$ ;
- $\text{R}^1$  und  $\text{R}^{1'}$  gleich oder verschieden Wasserstoff, OH,  $-\text{COR}^2$  oder  $-\text{COOR}^2$ ;
- 35  $\text{R}^2$  Wasserstoff,  $\text{C}_1\text{-C}_{18}\text{-Alkyl}$ , Aryl oder Aryl- $\text{C}_1\text{-C}_6\text{-Alkyl}$ ;
- $\text{Ar}^1$ ,  $\text{Ar}^2$ ,  $\text{Ar}^3$ ,  $\text{Ar}^4$  und Aryl  
gleich oder verschieden,

C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>-Aryl- das gegebenenfalls ein- bis vierfach substituiert sein kann durch einen oder mehrere Reste ausgewählt aus der Gruppe C<sub>3</sub>-C<sub>10</sub>-Cycloalkyl, F, Cl, Br, J, OH, OR<sup>3</sup>, SR<sup>3</sup>, NR<sup>3</sup>R<sup>4</sup>, COOR<sup>3</sup>, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkyl, C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>-Alkenyl und C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>-Alkynyl, wobei in den Substituenten C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkyl und C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>-Alkenyl gegebenenfalls ein oder mehrere Wasserstoffatome durch F oder OR<sup>3</sup> ersetzt sein können, oder

ein 5-10-gliedriger mono- oder bicyclischer Heteroaryling, in dem bis zu drei C-Atome durch ein oder mehrere Heteroatome ausgewählt aus der Gruppe Sauerstoff, Stickstoff und Schwefel ersetzt sein können und der gegebenenfalls ein- bis vierfach substituiert sein kann durch einen oder mehrere Reste ausgewählt aus der Gruppe C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>-Cycloalkyl, F, Cl, Br, J, OH, OR<sup>3</sup>, SR<sup>3</sup>, NR<sup>3</sup>R<sup>4</sup>, COOR<sup>3</sup>, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkyl, C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>-Alkenyl und C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>-Alkynyl, wobei in den Substituenten C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkyl und C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>-Alkenyl gegebenenfalls ein oder mehrere Wasserstoffatome durch F oder OR<sup>3</sup> ersetzt sein können;

R<sup>3</sup> und R<sup>4</sup> gleich oder verschieden Wasserstoff oder ein Rest ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkyl und C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>-Cycloalkyl, in dem gegebenenfalls ein oder mehrere Wasserstoffatome durch F ersetzt sein können;

X<sup>1</sup>, X<sup>2</sup>, X<sup>3</sup> und X<sup>4</sup>

gleich oder verschieden, eine Brücke ausgewählt aus der Gruppe - (CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-, -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>O-, -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>S-, -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>NR<sup>3</sup>- und -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>N<sup>+</sup>R<sup>3</sup>R<sup>4</sup>- mit n=1 oder 2;

A ein Rest ausgewählt aus der Gruppe C<sub>2</sub>-C<sub>16</sub>-Alkylen und C<sub>2</sub>-C<sub>16</sub>-Alkenylen, in dem gegebenenfalls ein oder mehrere Wasserstoffatome durch einen oder mehrere Reste ausgewählt aus der Gruppe F, R<sup>3</sup>, OR<sup>3</sup> und COOR<sup>3</sup> ersetzt sein können, C<sub>2</sub>-C<sub>16</sub>-Alkinylen, oder

A -(CH<sub>2</sub>)<sub>i</sub>-D-(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>-, wobei in den Alkylengruppen -(CH<sub>2</sub>)<sub>i</sub>- und -(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>- ein oder zwei Wasserstoffatome gegebenenfalls durch C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkyl ersetzt sein können und wobei

D Aryl oder C<sub>3</sub>-C<sub>10</sub>-Cycloalkyl, in dem gegebenenfalls ein oder mehrere Wasserstoffatome durch einen oder mehrere Reste ausgewählt aus der Gruppe F, R<sup>3</sup> und OR<sup>3</sup> ersetzt sein können

und l und m, gleich oder verschieden 0, 1, 2, 3 oder 4, oder

D -O-, -S- oder -NR<sup>3</sup>-

und l und m, gleich oder verschieden 2, 3 oder 4;

oder

A -G<sup>1</sup>-(CH<sub>2</sub>)<sub>r</sub>-G<sup>2</sup>-, falls X<sup>2</sup> oder X<sup>3</sup> -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>- bedeuten, auch  
-E<sup>1</sup>-(CH<sub>2</sub>)<sub>r</sub>-G<sup>1</sup>- oder -E<sup>1</sup>-(CH<sub>2</sub>)<sub>r</sub>-E<sup>2</sup>-,

wobei

r eine Zahl 0, 1, 2, 3, 4, 5 oder 6,

G<sup>1</sup> und G<sup>2</sup> gleich oder verschieden eine Einfachbindung oder C<sub>3</sub>-C<sub>10</sub>-  
Cycloalkyl bedeuten, im Falle von r=0 oder r=1 G<sup>1</sup> und G<sup>2</sup> aber  
nicht gleichzeitig für eine Einfachbindung stehen können;

E<sup>1</sup> und E<sup>2</sup> gleich oder verschieden C<sub>3</sub>-C<sub>10</sub>-aza-Cycloalkyl, das ein  
oder zwei Stickstoffatome enthält, wobei mindestens ein N-Atom an  
X<sup>2</sup> oder X<sup>3</sup> = (CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub> gebunden ist,

bedeuten, gegebenenfalls in Form ihrer Racemate, ihrer Enantiomere, ihrer  
Diastereomere, Tautomere und ihrer Gemische, sowie gegebenenfalls ihrer

pharmakologisch unbedenklichen Säureadditionssalze.

Bevorzugt sind Verbindungen der allgemeinen Formel (I), worin

B<sup>1</sup> und B<sup>2</sup> gleich oder verschieden -C(=NR<sup>1</sup>)-NR<sup>1</sup>H, -CH<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>, -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>NH<sub>2</sub> oder  
-NH-C(=NH)-NH<sub>2</sub>;

R<sup>1</sup> und R<sup>1</sup> gleich oder verschieden Wasserstoff, OH, -COR<sup>2</sup> oder -COOR<sup>2</sup>;

R<sup>2</sup> Wasserstoff, C<sub>1</sub>-C<sub>14</sub>-Alkyl, Aryl oder Aryl-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkyl;

Ar<sup>1</sup>, Ar<sup>2</sup>, Ar<sup>3</sup>, Ar<sup>4</sup> und Aryl

gleich oder verschieden,

C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>-Aryl- das gegebenenfalls ein- bis vierfach substituiert sein  
kann durch einen oder mehrere Reste ausgewählt aus der Gruppe C<sub>3</sub>-  
C<sub>8</sub>-Cycloalkyl, F, Cl, Br, J, OH, OR<sup>3</sup>, NR<sup>3</sup>R<sup>4</sup>, COOR<sub>3</sub>, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkyl, C<sub>2</sub>-  
C<sub>6</sub>-Alkenyl und C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>-Alkynyl, wobei in den Substituenten C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkyl  
und C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>-Alkenyl gegebenenfalls ein oder mehrere  
Wasserstoffatome durch F ersetzt sein können, oder

ein 5-10-gliedriger mono- oder bicyclischer Heteroarylring, in dem bis zu drei C-Atome durch ein oder mehrere Heteroatome ausgewählt aus der Gruppe Sauerstoff, Stickstoff und Schwefel ersetzt sein können und der gegebenenfalls ein- bis vierfach substituiert sein kann durch einen oder mehrere Reste ausgewählt aus der Gruppe F,  $\text{OR}^3$ ,  $\text{COOR}^3$  oder  $\text{C}_1\text{-C}_6\text{-Alkyl}$ , wobei im Substituenten  $\text{C}_1\text{-C}_6\text{-Alkyl}$  gegebenenfalls ein oder mehrere Wasserstoffatome durch F ersetzt sein können;

$\text{R}^3$  und  $\text{R}^4$  gleich oder verschieden Wasserstoff oder ein Rest ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus  $\text{C}_1\text{-C}_6\text{-Alkyl}$  und  $\text{C}_3\text{-C}_6\text{-Cycloalkyl}$ , in dem gegebenenfalls ein oder mehrere Wasserstoffatome durch F ersetzt sein können;

$\text{X}^1$ ,  $\text{X}^2$ ,  $\text{X}^3$  und  $\text{X}^4$

gleich oder verschieden, eine Brücke ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus  $-(\text{CH}_2)_n-$ ,  $-(\text{CH}_2)_n\text{O}-$ ,  $-(\text{CH}_2)_n\text{S}-$ ,  $-(\text{CH}_2)_n\text{NR}^3-$  und  $-(\text{CH}_2)_n\text{N}^+\text{R}^3\text{R}^4-$  mit  $n=1$  oder  $2$ ;

A ein Rest ausgewählt aus der Gruppe  $\text{C}_2\text{-C}_{14}\text{-Alkylen}$  und  $\text{C}_2\text{-C}_{10}\text{-Alkenylen}$ , in dem gegebenenfalls ein oder mehrere Wasserstoffatome durch einen oder mehrere Reste ausgewählt aus der Gruppe F,  $\text{R}^3$ ,  $\text{OR}^3$  und  $\text{COOR}^3$  ersetzt sein können,  $\text{C}_2\text{-C}_{10}\text{-Alkinylen}$ , oder

A  $-(\text{CH}_2)_l\text{-D-(CH}_2)_m-$ , wobei in den Alkylengruppen  $-(\text{CH}_2)_l-$  und  $-(\text{CH}_2)_m-$  ein oder zwei Wasserstoffatome gegebenenfalls durch  $\text{C}_1\text{-C}_6\text{-Alkyl}$  ersetzt sein können und wobei

D Aryl oder  $\text{C}_3\text{-C}_8\text{-Cycloalkyl}$ , in dem gegebenenfalls ein oder mehrere Wasserstoffatome durch einen oder mehrere Reste ausgewählt aus der Gruppe F,  $\text{R}^3$  und  $\text{OR}^3$  ersetzt sein können und l und m, gleich oder verschieden 0, 1, 2, 3 oder 4, oder

D  $-\text{O}-$ ,  $-\text{S}-$  oder  $-\text{NR}^3-$  und l und m, gleich oder verschieden 2, 3 oder 4;

oder

A  $-\text{G}^1\text{-(CH}_2)_l\text{-G}^2-$ , falls  $\text{X}^2$  oder  $\text{X}^3$   $-(\text{CH}_2)_n-$  bedeuten auch  $-\text{E}^1\text{-(CH}_2)_l\text{-G}^1-$  oder  $-\text{E}^1\text{-(CH}_2)_l\text{-E}^2-$ ,

wobei

r eine Zahl 0, 1, 2, 3, 4, 5 oder 6,

G<sup>1</sup> und G<sup>2</sup> gleich oder verschieden eine Einfachbindung oder C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>-Cycloalkyl bedeuten, im Falle von r=0 oder r=1 G<sup>1</sup> und G<sup>2</sup> aber nicht gleichzeitig für eine Einfachbindung stehen können;

E<sup>1</sup> und E<sup>2</sup> gleich oder verschieden C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>-aza-Cycloalkyl, das ein oder zwei Stickstoffatome enthält, wobei mindestens ein N-Atom an X<sup>2</sup> oder X<sup>3</sup> = (CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub> gebunden ist,

bedeuten, gegebenenfalls in Form ihrer Racemate, ihrer Enantiomere, ihrer

Diastereomere, Tautomere und ihrer Gemische, sowie gegebenenfalls ihrer pharmakologisch unbedenklichen Säureadditionssalze.

Besonders bevorzugt sind Verbindungen der allgemeinen Formel (I), worin

B<sup>1</sup> und B<sup>2</sup> gleich oder verschieden -C(=NR<sup>1</sup>)-NR<sup>1</sup>H, -CH<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>, -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>NH<sub>2</sub> oder -NH-C(=NH)-NH<sub>2</sub>;

R<sup>1</sup> und R<sup>1</sup> gleich oder verschieden Wasserstoff, OH, -COR<sup>2</sup> oder -COOR<sup>2</sup>;

R<sup>2</sup> Wasserstoff, C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>-Alkyl oder Aryl-C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkyl;

Ar<sup>1</sup>, Ar<sup>2</sup>, Ar<sup>3</sup>, Ar<sup>4</sup> und Aryl

gleich oder verschieden,

Phenyl oder Naphthyl, die gegebenenfalls ein-, zwei- oder dreifach substituiert sein können durch einen oder mehrere Reste ausgewählt aus der Gruppe F, OR<sup>3</sup>, NR<sup>3</sup>R<sup>4</sup>, COOR<sub>3</sub> oder C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkyl, wobei im Substituenten C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkyl gegebenenfalls ein oder mehrere Wasserstoffatome durch F oder OR<sup>3</sup> ersetzt sein können;

R<sup>3</sup> und R<sup>4</sup> gleich oder verschieden Wasserstoff oder ein Rest ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus Cyclopropyl, Cyclopentyl, Cyclohexyl und C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkyl, in dem gegebenenfalls ein oder mehrere Wasserstoffatome durch F ersetzt sein können;

$X^1$ ,  $X^2$ ,  $X^3$  und  $X^4$

gleich oder verschieden, eine Brücke ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus  $-(CH_2)_n-$ ,  $-(CH_2)_nO-$ ,  $-(CH_2)_nS-$ ,  $-(CH_2)_nNR^3-$  und  $-(CH_2)_nN^+R^3R^4-$  mit  $n=1$  oder  $2$ , bevorzugt mit  $n=1$ ;

5

A  $C_2$ - $C_{12}$ -Alkylen, in dem gegebenenfalls ein oder mehrere Wasserstoffatome durch einen oder mehrere Reste ausgewählt aus der Gruppe F,  $OR^3$  und  $COOR^3$  ersetzt sein können, oder

10 A

$-(CH_2)_l-D-(CH_2)_m-$ , wobei in den Alkylengruppen  $-(CH_2)_l-$  und  $-(CH_2)_m-$  ein oder zwei Wasserstoffatome gegebenenfalls durch eine  $C_1$ - $C_4$ -Gruppe ersetzt sein können und wobei

15

D ein Rest ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus Phenyl, Cyclopentyl und Cyclohexyl, in dem gegebenenfalls ein oder mehrere Wasserstoffatome durch einen oder mehrere Reste ausgewählt aus der Gruppe F,  $R^3$  und  $OR^3$  ersetzt sein können und l und m, gleich oder verschieden 0, 1, 2, 3 oder 4 bedeuten, oder

20

D  $-O-$  oder  $-NR^3-$  und l und m, gleich oder verschieden 2, 3 oder 4;

oder

25 A

$-G^1-(CH_2)_r-G^2-$ ,  
falls  $X^2$  oder  $X^3$   $-(CH_2)_n-$  bedeuten auch  
 $-E^1-(CH_2)_r-G^1-$  oder  $-E^1-(CH_2)_r-E^2-$ ,  
wobei

30

r eine Zahl 0, 1, 2, 3 oder 4,

$G^1$  und  $G^2$  gleich oder verschieden eine Einfachbindung, Cyclopentyl, Cyclohexyl oder Cycloheptyl bedeuten, im Falle von  $r=0$  oder  $r=1$   $G^1$  und  $G^2$  aber nicht gleichzeitig für eine Einfachbindung stehen können;

35

$E^1$  und  $E^2$  gleich oder verschieden ein Rest ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus Pyrrolidin, Imidazolidin, Piperidin und Piperazin, wobei mindestens ein N-Atom an  $X^2$  oder  $X^3 = (CH_2)_n$  gebunden ist,

bedeuten, gegebenenfalls in Form ihrer Racemate, ihrer Enantiomere, ihrer Diastereomere, Tautomere und ihrer Gemische, sowie gegebenenfalls ihrer pharmakologisch unbedenklichen Säureadditionssalze.

Erfindungsgemäß von besonderer Bedeutung sind Verbindungen der allgemeinen Formel (I), worin

B<sup>1</sup> und B<sup>2</sup> gleich oder verschieden -C(=NR<sup>1</sup>)-NR<sup>1</sup>H, -CH<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>, -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>NH<sub>2</sub> oder -NH-C(=NH)-NH<sub>2</sub>;

R<sup>1</sup> und R<sup>1'</sup> gleich oder verschieden Wasserstoff, OH, -COR<sup>2</sup> oder -COOR<sup>2</sup>, bevorzugt Wasserstoff oder OH,

R<sup>2</sup> Wasserstoff, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkyl oder Benzyl;

Ar<sup>1</sup>, Ar<sup>2</sup>, Ar<sup>3</sup> und Ar<sup>4</sup> gleich oder verschieden,

Phenyl, das gegebenenfalls ein-, zwei- oder dreifach substituiert sein kann durch einen oder mehrere Reste ausgewählt aus der Gruppe F, OR<sup>3</sup>, NR<sup>3</sup>R<sup>4</sup>, COOR<sub>3</sub> oder C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkyl, wobei im Substituenten C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkyl gegebenenfalls ein oder mehrere Wasserstoffatome durch F ersetzt sein können;

R<sup>3</sup> und R<sup>4</sup> gleich oder verschieden Wasserstoff oder ein Rest ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus Cyclopropyl, Cyclopentyl, Cyclohexyl und C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkyl, in dem gegebenenfalls ein oder mehrere Wasserstoffatome durch F ersetzt sein können;

X<sup>1</sup>, X<sup>2</sup>, X<sup>3</sup> und X<sup>4</sup>

gleich oder verschieden, eine Brücke ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-, -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>O-, -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-S-, -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>NR<sup>3</sup>- und -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>N<sup>+</sup>R<sup>3</sup>R<sup>4</sup>- mit n=1 oder 2, bevorzugt mit n=1; oder

A C<sub>2</sub>-C<sub>12</sub>-Alkylen, in dem gegebenenfalls ein oder mehrere Wasserstoffatome durch einen oder mehrere Reste ausgewählt aus der Gruppe F, OR<sup>3</sup> und COOR<sup>3</sup> ersetzt sein können, oder

A -(CH<sub>2</sub>)<sub>l</sub>-D-(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>-, wobei in den Alkylengruppen -(CH<sub>2</sub>)<sub>l</sub>- und -(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>- ein oder zwei Wasserstoffatome gegebenenfalls durch eine Methyl-Gruppe ersetzt sein können und wobei

D ein Rest ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus Phenyl und Cyclohexyl, in dem gegebenenfalls ein oder mehrere Wasserstoffatome durch einen oder mehrere Reste ausgewählt aus der Gruppe F, R<sup>3</sup> und OR<sup>3</sup> ersetzt sein können und l und m, gleich oder verschieden 0, 1, 2 oder 3 bedeuten,



oder

D für -O- und l und m, gleich oder verschieden für 2 oder 3 stehen;

oder

5 A

$-G^1-(CH_2)_r-G^2-$ ,

falls  $X^2$  oder  $X^3$   $-(CH_2)_n-$  bedeuten auch

$-E^1-(CH_2)_r-G^1-$  oder  $-E^1-(CH_2)_r-E^2-$ ,

wobei

r eine Zahl 0, 1, 2 oder 3,

10

$G^1$  und  $G^2$  gleich oder verschieden eine Einfachbindung, Cyclopentyl oder Cyclohexyl bedeuten, im Falle von  $r=0$  oder  $r=1$   $G^1$  und  $G^2$  aber nicht gleichzeitig für eine Einfachbindung stehen können;

$E^1$  und  $E^2$  gleich oder verschieden Piperidin oder Piperazin, wobei mindestens ein N-Atom an  $X^2$  oder  $X^3 = (CH_2)_n$  gebunden ist,

15

bedeuten, gegebenenfalls in Form ihrer Racemate, ihrer Enantiomere, ihrer Diastereomere, Tautomere und ihrer Gemische, sowie gegebenenfalls ihrer pharmakologisch unbedenklichen Säureadditionssalze.

20

Erfindungsgemäß bedeutsam sind ferner Verbindungen der allgemeinen Formel (I), worin

$B^1$  und  $B^2$  gleich oder verschieden  $-C(=NR^1)-NH_2$ ,  $-CH_2NH_2$  oder  $-CH_2CH_2NH_2$ ;

$R^1$  Wasserstoff, OH,  $-COR^2$  oder  $-COOR^2$ , bevorzugt Wasserstoff oder OH,

25

$R^2$  Wasserstoff, Methyl, Ethyl, Propyl, Butyl, Pentyl, Hexyl oder Benzyl;

$Ar^1$ ,  $Ar^2$ ,  $Ar^3$  und  $Ar^4$  gleich oder verschieden, Phenyl;

30

$X^1$ ,  $X^2$ ,  $X^3$  und  $X^4$  gleich oder verschieden, eine Brücke ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus  $-(CH_2)_n-$ ,  $-(CH_2)_nO-$ ,  $-(CH_2)_nNH-$ ,  $-(CH_2)_nNMe-$ ,  $-(CH_2)_nNEt-$ ,  $-(CH_2)_nNProp-$ ,  $-(CH_2)_nNCyclopropy-$ ,  $-(CH_2)_nNBu-$  und  $-(CH_2)_nN^+(Me)_2-$  mit  $n=1$ ;

35

A  $C_2$ - $C_{12}$ -Alkylen, das gegebenenfalls durch einen Rest ausgewählt aus der Gruppe OH, COOH und COOMe substituiert sein kann, oder

$-(CH_2)_l-D-(CH_2)_m-$ , wobei in den Alkylengruppen  $-(CH_2)_l-$  und  $-(CH_2)_m-$  ein oder zwei Wasserstoffatome gegebenenfalls durch Methyl ersetzt sein können und wobei

D Phenyl oder Cyclohexyl, das gegebenenfalls durch Methyl substituiert sein kann und l und m, gleich oder verschieden 0, 1, 2 oder 3 bedeuten,

oder

D für -O- und l und m, gleich oder verschieden für 2 oder 3 stehen;

oder

A

$-G^1-(CH_2)_r-G^2-$ ,

falls  $X^2$  oder  $X^3$   $-(CH_2)_n-$  bedeuten auch

$-E^1-(CH_2)_r-G^1-$  oder  $-E^1-(CH_2)_r-E^2-$ ,

wobei

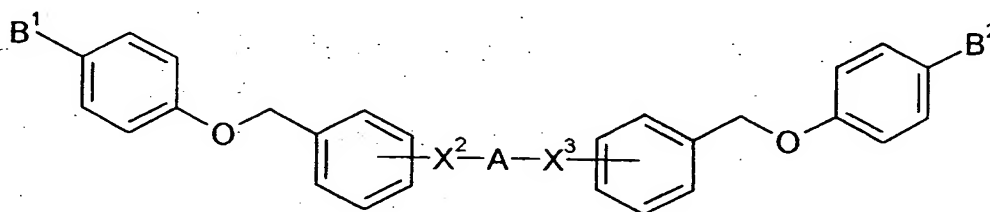
r eine Zahl 0, 1, 2 oder 3,

$G^1$  und  $G^2$  gleich oder verschieden eine Einfachbindung oder Cyclohexyl bedeuten, im Falle von  $r=0$  oder  $r=1$   $G^1$  und  $G^2$  aber nicht gleichzeitig für eine Einfachbindung stehen können;

$E^1$  und  $E^2$  gleich oder verschieden Piperidin oder Piperazin, wobei mindestens ein N-Atom an  $X^2$  oder  $X^3 = (CH_2)_n$  gebunden ist,

bedeuten, gegebenenfalls in Form ihrer Racemate, ihrer Enantiomere, ihrer Diastereomere, Tautomere und ihrer Gemische, sowie gegebenenfalls ihrer pharmakologisch unbedenklichen Säureadditionssalze.

Weiterhin bevorzugt sind Verbindungen der allgemeinen Formel (IA)

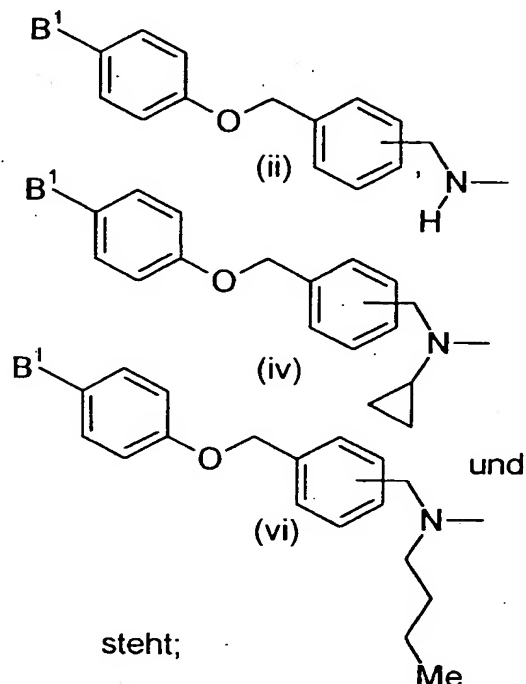
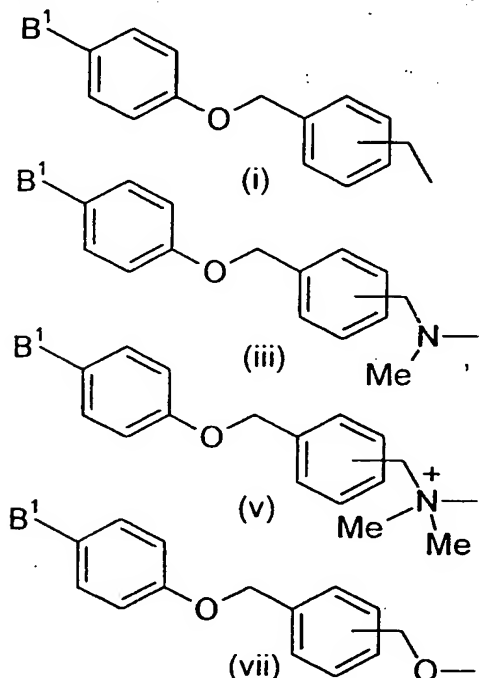


( IA )

worin B1, B2, A,  $X^2$  und  $X^3$  die vor- und nachstehend angegebenen Bedeutungen aufweisen, gegebenenfalls in Form ihrer Racemate, ihrer Enantiomere, ihrer

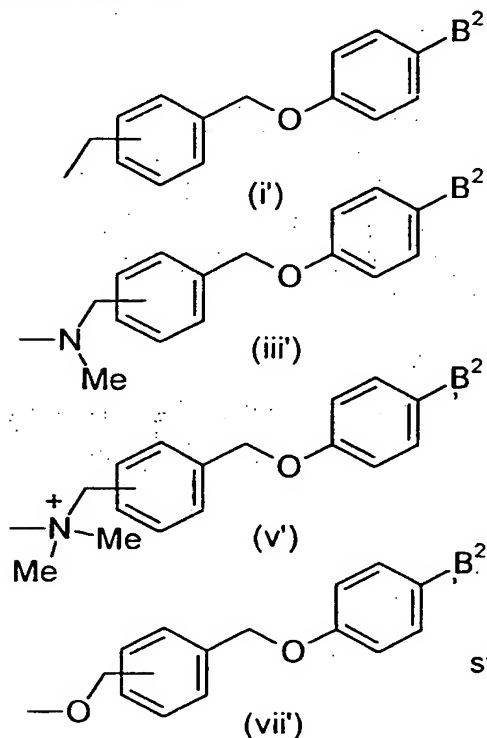
Diastereomere, Tautomere und ihrer Gemische, sowie gegebenenfalls ihrer pharmakologisch unbedenklichen Säureadditionssalze.

Von besonderer Bedeutung sind die erfindungsgemäßen Verbindungen der allgemeinen Formeln (I) oder (IA),  
 worin die Gruppierung  $B^1-Ar^1-X^1-Ar^2-X^2$  für einen Rest ausgewählt aus der Gruppe  
 5 bestehend aus

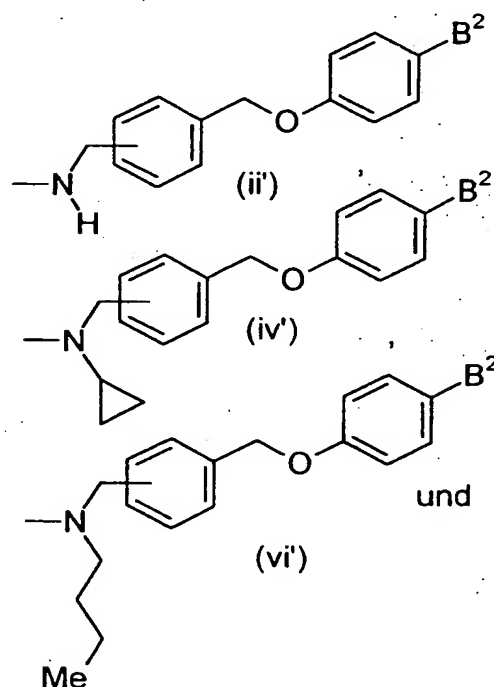


steht;

die Gruppierung  $-X^3-Ar^3-X^4-Ar^4-B^2$  für einen Rest ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus



steht;



und

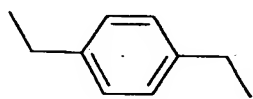
wobei

B<sup>1</sup> und B<sup>2</sup> gleich oder verschieden -C(=NR<sup>1</sup>)-NR<sup>1'</sup>H, -CH<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>, -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>NH<sub>2</sub> oder -NH-C(=NH)-NH<sub>2</sub>;

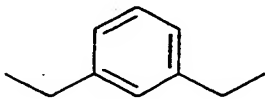
5 R<sup>1</sup> und R<sup>1'</sup> gleich oder verschieden Wasserstoff oder OH, bevorzugt Wasserstoff;

A für einen verbrückenden Rest steht, der ausgewählt ist aus der Gruppe bestehend aus

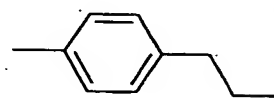
10 (viii) C<sub>4</sub>-C<sub>10</sub>-Alkylen, das gegebenenfalls durch COOH substituiert sein kann,



(ix)



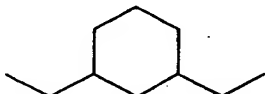
(x)



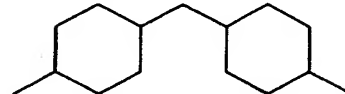
(xi)



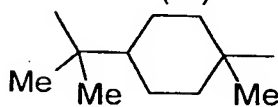
(xii)



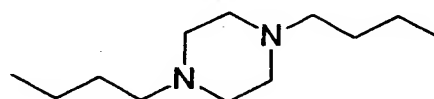
(xiii)



(xiv)

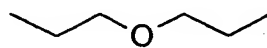


(xv)



(xvi)

und

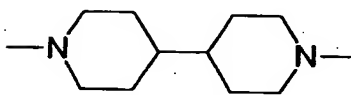


(xvii)

oder

A

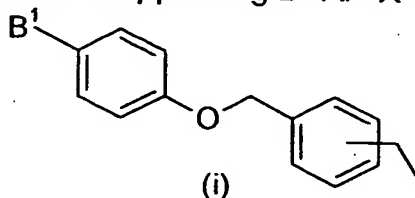
ferner



(xviii)

15

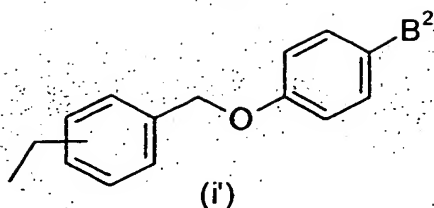
bedeutet, wenn die Gruppierung B<sup>1</sup>-Ar<sup>1</sup>-X<sup>1</sup>-Ar<sup>2</sup>-X<sup>2</sup>- für die Gruppe



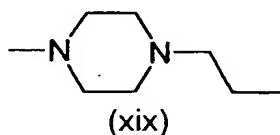
(i)

und die Gruppierung -X<sup>3</sup>-Ar<sup>3</sup>-X<sup>4</sup>-Ar<sup>4</sup>-B<sup>2</sup> für den Rest

12



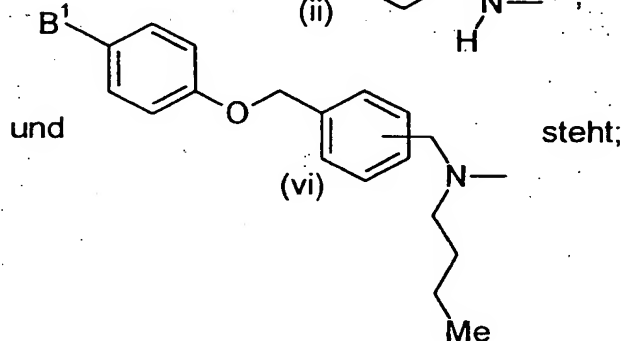
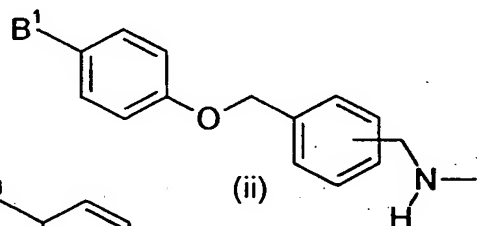
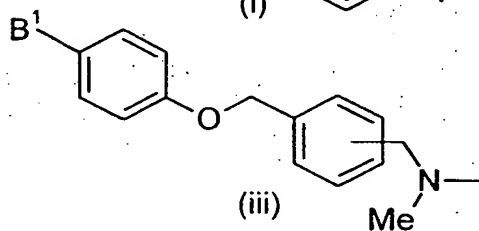
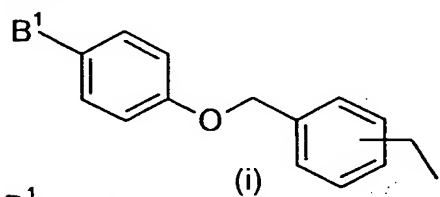
A steht, oder  
ferner



- 5 sein kann, wenn die Gruppierung der beiden Reste  $B^1$ - $Ar^1$ - $X^1$ - $Ar^2$ - $X^2$ -  
und  $-X^3$ - $Ar^3$ - $X^4$ - $Ar^4$ - $B^2$  für den Rest (i) bzw. (i') steht, die direkt an den  
Piperazin-Stickstoff der Gruppe A angebunden ist,  
bedeuten, gegebenenfalls in Form ihrer Racemate, ihrer Enantiomere, ihrer  
Diastereomere, Tautomere und ihrer Gemische, sowie gegebenenfalls ihrer  
10 pharmakologisch unbedenklichen Säureadditionssalze.

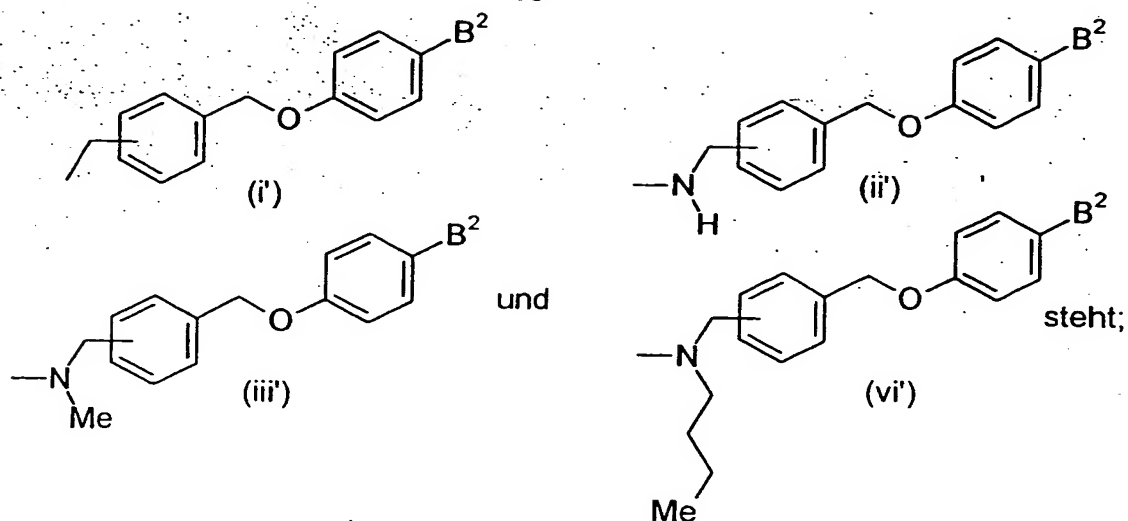
Von besonderer Bedeutung sind ferner die erfindungsgemäßen Verbindungen der  
allgemeinen Formel (I),  
worin

- 15 die Gruppierung  $B^1$ - $Ar^1$ - $X^1$ - $Ar^2$ - $X^2$ - für einen Rest ausgewählt aus der Gruppe  
bestehend aus



- 20 die Gruppierung  $-X^3$ - $Ar^3$ - $X^4$ - $Ar^4$ - $B^2$  für einen Rest ausgewählt aus der Gruppe  
bestehend aus

13



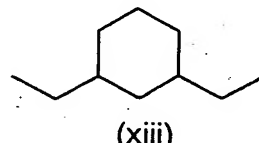
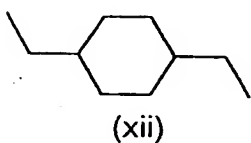
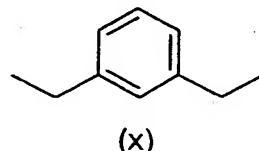
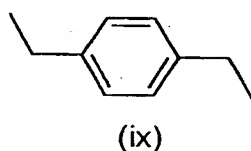
wobei

$B^1$  und  $B^2$  gleich oder verschieden  $-C(=NR^1)-NR^{1'}H$  oder  $-CH_2NH_2$ ,

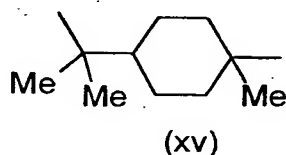
5  $R^1$  und  $R^{1'}$  gleich oder verschieden Wasserstoff oder OH, bevorzugt Wasserstoff;

A für einen verbrückenden Rest steht, der ausgewählt ist aus der Gruppe bestehend aus

(viii)  $C_4$ - $C_{10}$ -Alkylen,

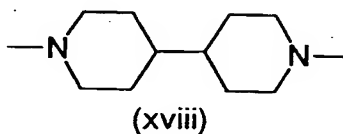


und



10

oder  
A ferner



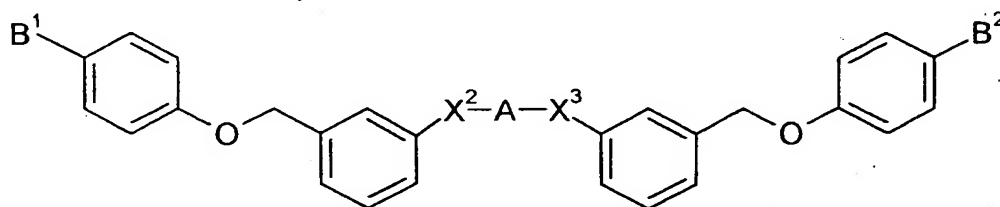
15

bedeutet, wenn die Gruppierung  $B^1-Ar^1-X^1-Ar^2-X^2$  für die Gruppe (i)

und die Gruppierung  $-X^3-Ar^3-X^4-Ar^4-B^2$  für den Rest (i') steht,

bedeuten, gegebenenfalls in Form ihrer Racemate, ihrer Enantiomere, ihrer Diastereomere, Tautomere und ihrer Gemische, sowie gegebenenfalls ihrer pharmakologisch unbedenklichen Säureadditionssalze.

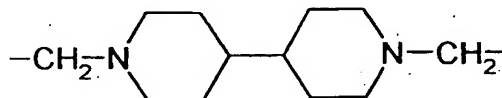
Insbesondere bevorzugt sind die Verbindungen der allgemeinen Formel (IA1)



( IA1 )

10 worin  $B^1$ ,  $B^2$ , A,  $X^2$  und  $X^3$  die vor- und nachstehend angegebenen Bedeutungen aufweisen, gegebenenfalls in Form ihrer Racemate, ihrer Enantiomere, ihrer Diastereomere, Tautomere und ihrer Gemische, sowie gegebenenfalls ihrer pharmakologisch unbedenklichen Säureadditionssalze.

15 Besonders bevorzugt sind die Verbindungen der allgemeinen Formel (I), (IA) oder (IA1), worin  $-X^2-A-X^3-$  eine Gruppe der Formel



bedeutet.

20

Verbindungen der allgemeinen Formel (I) in denen  $B^1$  und  $B^2$  gleich oder verschieden  $-C(=NR^1)-NR^1H$  bedeuten, sind für den Fall daß weder  $R^1$  noch  $R^1$  Wasserstoff bedeuten, sogenannte Prodrugs. Diese können aufgrund einer in vivo

25 Organismus in die therapeutisch wirksamen Verbindungen der allgemeinen Formel (I), in denen  $B^1$  und  $B^2$  gleich oder verschieden  $-C(=NH)NH_2$  bedeuten, umgewandelt werden.

Als Alkylgruppen (auch soweit sie Bestandteil anderer Reste sind) werden soweit nicht anders definiert verzweigte und unverzweigte Alkylgruppen mit 1 bis 18 Kohlenstoffatomen bevorzugt 1 - 14 Kohlenstoffatomen, besonders bevorzugt 1 - 10

Kohlenstoffatomen betrachtet. Beispielsweise werden genannt: Methyl, Ethyl, Propyl, Butyl, Pentyl, Hexyl, Heptyl, Octyl etc. Sofern nicht anders genannt, sind von den vorstehend genannten Bezeichnungen Propyl, Butyl, Pentyl, Hexyl, Heptyl, Octyl etc. sämtliche der möglichen isomeren Formen umfaßt. Beispielsweise umfaßt

5 die Bezeichnung Propyl die beiden isomeren Reste n-Propyl und iso-Propyl, die Bezeichnung Butyl n-Butyl, iso-Butyl, sec. Butyl und tert.-Butyl, die Bezeichnung Pentyl, iso-Pentyl, Neopentyl etc. Gegebenfalls werden zur Bezeichnung der vorstehend genannten Alkylreste auch gängige Abkürzungen wie Me für Methyl, Et für Ethyl etc. verwendet.

10

Als Alkylengruppen werden verzweigte und unverzweigte Alkylenbrücken mit 1 bis 18 Kohlenstoffatomen bevorzugt 1 - 14 Kohlenstoffatomen, besonders bevorzugt 1 - 10 Kohlenstoffatomen betrachtet. Beispielsweise werden genannt: Methylen, Ethylen, Propylen, Butylen etc. Sofern nicht anders genannt, sind von den

15 vorstehend genannten Bezeichnungen Propylen, Butylen etc. sämtliche der möglichen isomeren Formen umfaßt. Beispielsweise umfaßt die Bezeichnung Propylen die beiden isomeren Brücken n-Propylen und Dimethylmethylen, die Bezeichnung Butylen n-Butylen, 1-Methylpropylen, 2-Methylpropylen, 1.1-Dimethylethylen, 1.2-Dimethylethylen etc.

20

Als Alkenylgruppen (auch soweit sie Bestandteil anderer Reste sind) werden verzweigte und unverzweigte Alkenylgruppen mit 2 bis 16 Kohlenstoffatomen, bevorzugt 2 bis 10 Kohlenstoffatomen, besonders bevorzugt 2 bis 6 Kohlenstoffatomen, genannt, soweit sie mindestens eine Doppelbindung aufweisen,

25 beispielsweise auch oben genannte Alkylgruppen bezeichnet, soweit sie mindestens eine Doppelbindung aufweisen, wie zum Beispiel Vinyl (soweit keine unbeständigen Enamine oder Enoether gebildet werden), Propenyl, iso-Propenyl, Butenyl, Pentenyl, Hexenyl.

30

Als Alkynylgruppen (auch soweit sie Bestandteil anderer Reste sind) werden verzweigte und unverzweigte Alkenylgruppen mit 2 bis 16 Kohlenstoffatomen, bevorzugt 2 bis 10 Kohlenstoffatomen, besonders bevorzugt 2 bis 6 Kohlenstoffatomen, genannt, soweit sie mindestens eine Dreifachbindung aufweisen, beispielsweise Ethinyl, Propargyl, Butinyl, Pentinyl, Hexinyl.

35

In den vorstehend genannten Alkylgruppen, Alkylengruppen und Alkenylgruppen können gegebenenfalls ein oder mehrere Wasserstoffatome durch die in den Definitionen angegebenen Reste substituiert sein. Unter mehreren substituierten Wasserstoffatomen ist die Substitution von mindestens 2 Wasserstoffatomen zu



verstehen. Im Falle des Substituenten Fluor können gegebenenfalls auch alle Wasserstoffatome der Alkyl-, Alkyl- und Alkenylgruppen ersetzt sein.

Als Cycloalkylreste mit 3 - 10 Kohlenstoffatomen werden beispielsweise Cyclopropyl, Cyclobutyl, Cyclopentyl, Cyclohexyl, Cycloheptyl, Cyclooctyl, Cyclononyl, Cyclodecyl bezeichnet, die auch durch verzweigtes oder unverzweigtes Alkyl mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen, Hydroxy, und/oder Halogen oder wie zuvor definiert substituiert sein können.

- 10 In den vorstehend genannten Cycloalkylresten können gegebenenfalls ein oder mehrere Wasserstoffatome durch die in den Definitionen angegebenen Reste substituiert sein. Unter mehreren substituierten Wasserstoffatomen ist die Substitution von mindestens 2 Wasserstoffatomen zu verstehen. Im Falle des Substituenten Fluor können gegebenenfalls auch alle Wasserstoffatome der Cycloalkylreste ersetzt sein.

Als Halogen wird im allgemeinen Fluor, Chlor, Brom oder Jod bezeichnet.

- Als C<sub>3</sub>-C<sub>10</sub>-aza-Cycloalkylreste werden 3- bis 10-gliedrige Cycloalkylreste bezeichnet, in denen ein oder zwei Stickstoffatome enthalten sind. Beispielsweise werden genannt Pyrrolidin, Imidazolidin, Piperidin, Piperazin, Azepan, Diazepane etc., die jeweils, falls nicht anders definiert, auch durch verzweigtes oder unverzweigtes Alkyl mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen, Hydroxy, und/oder Halogen oder wie zuvor definiert substituiert sein können.

- 25 Als 5-10-gliedrige mono- oder bicyclische Heteroarylringe in denen bis zu drei C-Atome durch ein oder mehrere Heteroatome ausgewählt aus der Gruppe Sauerstoff, Stickstoff oder Schwefel ersetzt sein können werden beispielsweise Furan, Thiophen, Pyrrol, Pyrazol, Imidazol, Triazol, Pyridin, Pyridazin, Pyrimidin, 30 Pyrazin, Triazin, Oxazol, Isoxazol, Thiazol, Thiadiazol, Oxadiazol genannt, wobei jeder der vorstehend genannten Heterocyclen gegebenenfalls ferner an einen Benzolring ankondensiert sein kann und wobei diese Heterocyclen wie in den Definitionen angegeben substituiert sein können.

- 35 Der Begriff C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>-Aryl steht für ein aromatisches Ringsystem mit 6 bis 10 Kohlenstoffatomen, das, soweit nicht anders beschrieben, beispielsweise einen oder mehrere der nachfolgend genannten Substituenten tragen kann: C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkyl, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkyloxy, Halogen, Hydroxy, Mercapto, Amino, Alkylamino, Dialkylamino,

CF<sub>3</sub>, Cyano, Nitro, -CHO, -COOH, -COO-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkyl, -S-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkyl. Bevorzugter Arylrest ist Phenyl.

"=O" bedeutet ein über eine Doppelbindung verknüpftes Sauerstoffatom.

5

In den vorstehend genannten Definitionen sind, soweit nicht anders definiert, alle der für die Reste -Ar<sup>1</sup>-, -Ar<sup>2</sup>-, -Ar<sup>3</sup>- und -Ar<sup>4</sup>- angegebenen Definitionen als zweibindige Gruppen anzusehen, die in drei denkbaren Substitutionsmustern (ortho, meta und para) mit den beiden benachbarten Funktionen verknüpft sein können.

10 Bevorzugt sind die meta- und para-Substitution.

In den vorstehend genannten Definitionen sind, soweit nicht anders definiert, alle der für die Reste -X<sup>1</sup>-, -X<sup>2</sup>-, -A-, -X<sup>3</sup>- und -X<sup>4</sup>- angegebenen Definitionen als zweibindige Gruppen anzusehen, die in beiden denkbaren Ausrichtungen mit den

15 beiden benachbarten Funktionen verknüpft sein können. Bevorzugt bedeuten:

-X<sup>1</sup>- -O-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-, -S-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>- oder -NR<sup>3</sup>-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>- insbesondere -O-CH<sub>2</sub>-; und  
-X<sup>4</sup>- -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-O-, -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-S- oder -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-NR<sup>3</sup>-, insbesondere -CH<sub>2</sub>-O-.

20 Ein weiterer Aspekt der vorliegenden Erfindung zielt auf die Verwendung der vorstehend definierten Verbindungen der allgemeinen Formel (I) als Arzneimittel. Insbesondere zielt die vorliegende Erfindung auf die Verwendung der Verbindungen der allgemeinen Formel (I) zur Herstellung eines Arzneimittels zur Vorbeugung und/oder Behandlung von Erkrankungen, in denen Tryptase-Inhibitoren einen  
25 therapeutischen Nutzen entfalten können.

Erfindungsgemäß bevorzugt ist die vorstehend genannte Verwendung von Verbindungen der allgemeinen Formel (I) zur Herstellung eines Arzneimittels zur Vorbeugung und/oder Behandlung entzündlicher und/oder allergischer Erkrankungen.

30 Besonders bevorzugt ist die vorstehend genannte Verwendung der Verbindungen der allgemeinen Formel (I) zur Herstellung eines Arzneimittels zur Vorbeugung und/oder Behandlung von Asthma bronchiale, allergischer Rhinitis, allergischer Conjunctivitis, atopischer Dermatitis, Urticaria, allergischer Otitis, allergischer Magen-Darmerkrankungen, Morbus Crohn, Colitis ulcerosa, anaphylaktischer  
35 Schock, septischer Schock, Schocklunge (ARDS) und Arthritis.

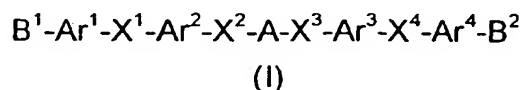
Ferner ist von Interesse die vorstehend genannte Verwendung der Verbindungen der allgemeinen Formel (I) zur Herstellung eines Arzneimittels zur Vorbeugung und/oder Behandlung von Fibrosen wie Lungenfibrose, fibrosierende Alveolitis und

Narbenbildung, von Kollageneosen wie Lupus erythematodes und Sklerodermie sowie von Arteriosklerose, Psoriasis und Neoplasien.

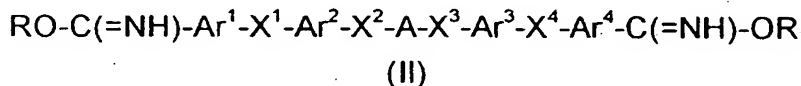
- Ein synthetischer Zugang zu den erfindungsgemäßen Verbindungen der allgemeinen Formel (I) kann unter Anwendung unterschiedlicher Methoden, gegebenenfalls in Anlehnung an oder unter Verwendung von konventionellen chemischen Synthesemethoden wie nachfolgend detaillierter beschrieben erfolgen.

### **Methode A**

- 10 Zur Herstellung von Verbindungen der allgemeinen Formel (I)



- in denen  $B^1$  und  $B^2$   $-C(=NH)-NH_2$  bedeuten, werden Imidoester der allgemeinen Formel (II)

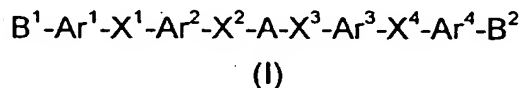


in denen R für  $C_1-C_6$ -Alkyl steht, mit Ammoniak umgesetzt.

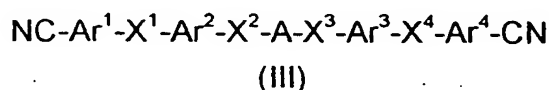
- Die Umsetzung erfolgt zweckmäßig in einem organischen Lösungsmittel bei Temperaturen zwischen etwa  $0^\circ C$  und der Siedetemperatur des Reaktionsgemisches, vorzugsweise zwischen Raumtemperatur und etwa  $100^\circ C$  bzw. der Siedetemperatur des verwendeten Lösungsmittels, soweit diese niedriger ist. Geeignete Lösungsmittel sind polare organische Lösungsmittel, vorzugsweise Alkohole, besonders bevorzugt Methanol, Ethanol oder Propanole. Bei hinreichend säurestabilen Ausgangsstoffen kann die Umsetzung statt über die Imidoester auch über die entsprechenden Säureimidchloride erfolgen.

### **Methode B1**

Zur Herstellung von Verbindungen der allgemeinen Formel (I)



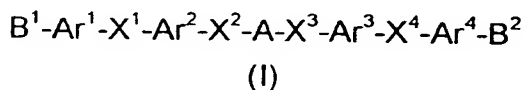
in denen  $B^1$  und  $B^2$   $-C(=NOH)-NH_2$  bedeuten, werden Verbindungen der allgemeinen Formel (III)



mit Hydroxylamin in Gegenwart von Carbonaten oder Alkoholaten der Alkali- oder Erdalkalimetalle in Lösemitteln wie Methanol, Ethanol, n-Propanol oder Isopropanol eventuell im Gemisch mit Dioxan oder Tetrahydrofuran behandelt. Die Alkoholate können dargestellt werden aus den jeweiligen Alkalimetallen oder Metallhydriden und dem entsprechenden Alkohol. Die Reaktion wird vorzugsweise bei 20-100°C, besonders bevorzugt bei der Siedetemperatur des verwendeten Lösemittels durchgeführt.

### Methode B2

10 Zur Herstellung von Verbindungen der allgemeinen Formel (I)

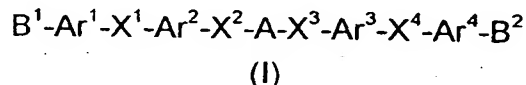


in denen B<sup>1</sup> und B<sup>2</sup> -C(=NH)-NH<sub>2</sub> bedeuten, werden Amidoxime der allgemeinen Formel (I) mit B<sup>1</sup> und B<sup>2</sup> -C(=NOH)-NH<sub>2</sub> reduziert.

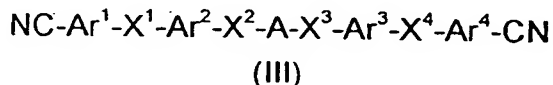
Für die Stufe der Reduktion eignet sich die katalytische Hydrierung, insbesondere mit Raney-Nickel, Palladium oder Platin in einem niederen Alkohol, z.B. Methanol, Ethanol oder Propanole. Zweckmäßig wird das Amidoxim unter Zugabe der berechneten Menge derjenigen Säure, deren Salz als Endprodukt gewünscht wird, in einem polaren Solvens, z.B. Methanol, Ethanol, Propanole, Tetrahydrofuran oder Dimethylformamid gelöst und bei Raumtemperatur unter leichtem Druck ab 1 bar, z.B. bei 5 bar, bis zur beendeten Wasserstoffaufnahme hydriert.

### Methode C

25 Zur Herstellung von Verbindungen der allgemeinen Formel (I)



in denen B<sup>1</sup> und B<sup>2</sup> -C(=NH)-NH<sub>2</sub> bedeuten, werden Verbindungen der allgemeinen Formel (III)

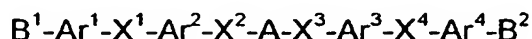


mit Li-Hexamethyldisilazan umgesetzt. Für die Reaktion eignen sich unpolare und polare aprotische Lösungsmittel wie beispielsweise Toluol, Ether oder Tetrahydrofuran bei Temperaturen von -80°C bis 120°C. Zur Abspaltung der Silylgruppen werden anorganische und organische Säuren verwendet, wie HCl, HBr, H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, Sulfonsäuren wie p-Toluolsulfonsäure Benzolsulfonsäure oder

Methansulfonsäure, Carbonsäuren wie Ameisensäure, Essigsäure oder Trifluoressigsäure bei Temperaturen von 0°C bis 100°C.

### Methode D

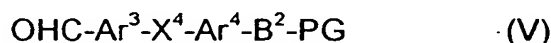
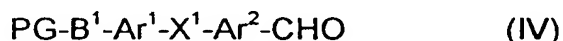
- 5 Zur Herstellung von Verbindungen der allgemeinen Formel (I)



(I)

in denen B<sup>1</sup> und B<sup>2</sup> die eingangs genannten Bedeutungen haben können, werden

- 10 Verbindungen der allgemeinen Formel (IV und (V)



15

in denen PG eine zum Schutz von Aminen geeignete Schutzgruppe darstellen kann, die auch zweimal vorhanden sein kann, mit einem Diamin unter anschließender Reduktion der dadurch gebildeten C=N-Doppelbindungen umgesetzt. Als geeignete Aminoschutzgruppen PG seien an dieser Stelle beispielsweise genannt

- 20 Alkoxycarbonyl, insbesondere tert-Butyloxycarbonyl, Benzyloxycarbonyl, 2-Trimethylsilylethyloxycarbonyl, 2,2,2-Trichlorethyloxycarbonyl etc.

Zur Reaktion werden Aldehyde der Formel (IV) und (V) mit Diaminen in aprotischen Solventien wie Toluol, Dichlormethan, Essigsäureethylester, Ether, Tetrahydrofuran etc. bei Temperaturen von -80°C bis 120°C zur Reaktion gebracht. Die

- 25 anschließende Reduktion kann mit komplexen Hydriden wie beispielsweise LiAlH<sub>4</sub>, Li-Alkoxyhydriden, NaBH<sub>4</sub>, NaBH(CN)<sub>3</sub>, NaBH(OAc)<sub>3</sub>, etc. erfolgen.

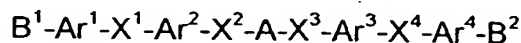
Für die Reaktion mit primären Aminen verwendet man vorzugsweise NaBH<sub>4</sub>, für sekundäre Amine NaBH(OAc)<sub>3</sub>. Als Lösungsmittel können polare Lösungsmittel wie DMF, Alkohole wie Methanol, Ethanol, Propanole etc., Wasser Verwendung finden.

- 30 Die Temperatur wird dabei in einem Bereich von -30°C bis 100°C gehalten. Für die Spaltung der Hydrid-Komplexe verwendet man organische und anorganische Säuren wie HCl, HBr, H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, Ameisensäure, Essigsäure, Sulfonsäuren wie p-Toluolsulfonsäure, Benzolsulfonsäure oder Methansulfonsäure in polaren Solventien wie Essigsäureethylester, Methanol, Ethanol, Propanole, Wasser, DMF, Acetonitril.

- 35 Abschließend erfolgt die Abspaltung der Schutzgruppen insbesondere mit anorganischen oder organischen Säuren oder auf dem Wege der Hydrogenolyse oder mit anderen aus dem Stand der Technik bekannten Verfahren, die üblicherweise zur Abspaltung spezifischer Schutzgruppen verwendet werden.

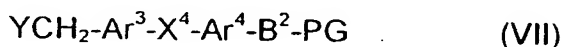
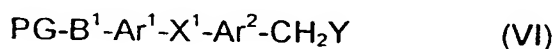
**Method E**

Zur Herstellung von Verbindungen der allgemeinen Formel (I)



(I)

in denen B<sup>1</sup> und B<sup>2</sup> die eingangs genannten Bedeutungen haben können, werden Verbindungen der allgemeinen Formel (VI) und (VII)



in denen PG eine zum Schutz von Aminen geeignete Schutzgruppe darstellen kann, die auch zweimal vorhanden sein kann und

Y Fluor, Chlor, Brom oder Jod oder einen C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkyl- oder einen Arylsulfonatrest bedeuten

mit einem Diamin oder einem Dialkohol umgesetzt. Als geeignete

Aminoschutzgruppen PG seien an dieser Stelle beispielsweise genannt

Alkoxycarbonyl, insbesondere tert-Butyloxycarbonyl, Benzyloxycarbonyl, 2-

Trimethylsilylethylloxycarbonyl, 2,2,2-Trichlorethylloxycarbonyl etc.

Die Umsetzung erfolgt mit basischen Hilfsmitteln wie beispielsweise Alkali- oder Erdalkalihydroxiden, Alkali- oder Erdalkalicarbonaten, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkalialkoholaten in unter den gewählten Reaktionsbedingungen inerten Lösungsmitteln wie Formamiden – bevorzugt Dimethylformamid (DMF) –, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkylestern von Carbonsäuren –

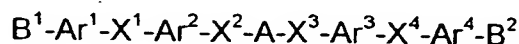
bevorzugt Essigsäureethylester oder Ameisensäureethylester –, aromatischen oder aliphatischen Kohlenwasserstoffen – bevorzugt Toluol – oder in verzweigten oder unverzweigten C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkoholen.

Im abschließenden Reaktionsschritt erfolgt die Abspaltung der Schutzgruppen insbesondere mit anorganischen oder organischen Säuren oder auf dem Wege der

Hydrogenolyse oder mit anderen aus dem Stand der Technik bekannten Verfahren, die üblicherweise zur Abspaltung spezifischer Schutzgruppen verwendet werden.

**Methode F**

Zur Herstellung von Verbindungen der allgemeinen Formel (I)



(I)

in denen B<sup>1</sup> und B<sup>2</sup> -C(=NR<sup>1</sup>)-NH<sub>2</sub> bedeuten mit R<sup>1</sup> ≠ H, werden Verbindungen der allgemeinen Formel (I), in denen B<sup>1</sup> und B<sup>2</sup> -C(=NH)-NH<sub>2</sub> bedeuten, mit

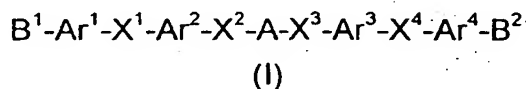
Chlorameisensäureestern oder Acylhalogeniden bzw. entsprechenden Anhydriden umgesetzt. Dazu werden die Bis-benzamidine in Lösungsmitteln wie Toluol, Ether, Dichlormethan, DMF, Essigsäureethylester, Wasser bei Temperaturen von 0°C bis 120°C mit Acylhalogeniden oder Säureanhydriden zusammengegeben unter Zugabe eines basischen Stoffes wie Triethylamin, cyclischen Aminen wie DBU, oder Pyridin. Die Amine können auch als Lösungsmittel verwendet werden. Auch Zweiphasengemische wie z.B. Wasser/Toluol oder Wasser/Dichlormethan sind für die Reaktion geeignet.

Die Verbindungen der Formel (I) in denen  $B^1$  und  $B^2$   $-C(=NR^1)-NH_2$  bedeuten (mit  $R^1 \neq H$ ) können auch aus den acylierten Amidinen (IV) und (V) im Sinne von Methode D und E hergestellt werden. In diesem Fall fungiert als Schutzgruppe PG der Rest  $R^1$ .

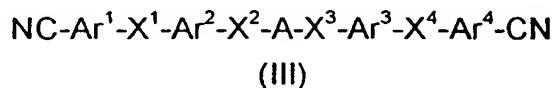
Hier ist keine Abspaltung der in Methode D und E aufgeführten Schutzgruppe PG nicht erforderlich.

#### Methode G

Zur Herstellung von Verbindungen der allgemeinen Formel (I)



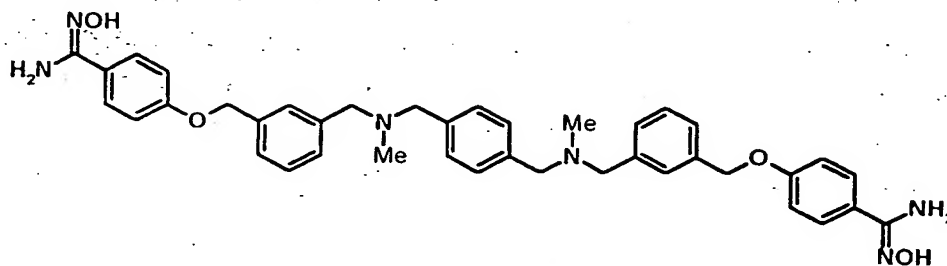
in denen  $B^1$  und  $B^2$   $-CH_2-NH_2$  bedeuten, werden die entsprechenden Nitril-Verbindungen der allgemeinen Formel (III)



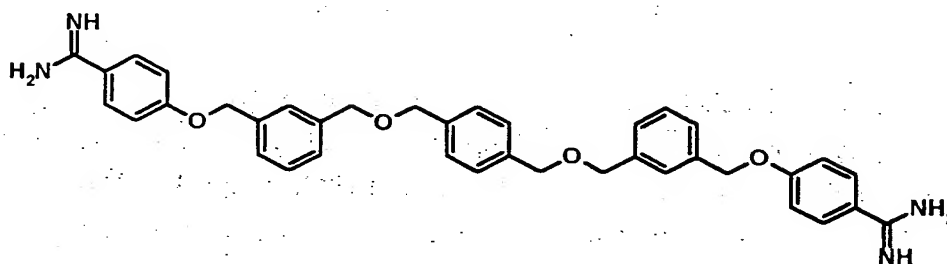
reduziert, entweder durch katalytische Hydrierung in Solventien wie Methanol, Ethanol, höheren Alkoholen, DMF, Wasser mit Katalysatoren wie Raney-Nickel, Pd/C, Platin, oder mit Hydrid-Reagenzien, wie  $NaBH_4$ ,  $Ca(BH_4)_2$ ,  $LiAlH_4$  und anderen Al- oder B-Hydriden bei Temperaturen von 0-100°C und Drücken von 760 Torr oder mehr.

Die vorstehend ausgeführten Methoden A-G sind sowohl zur Synthese symmetrischer als auch unsymmetrischer Verbindungen der allgemeinen Formel (I) geeignet.

Im Folgenden werden exemplarische Vorgehensweisen zur Herstellung der erfindungsgemäßen Verbindungen der allgemeinen Formel (I) detaillierter beschrieben. Die nachfolgenden Beispiele dienen ausschließlich der detaillierteren Erläuterung, ohne den Gegenstand der Erfindung zu beschränken.

Beispiel 1 (Methode B1):

- 5 Zu 2,3 g des entsprechenden Dinitrils in 80 ml Ethanol wurden 1,4 g Natriumcarbonat und 1,83 g Hydroxylamin x HCl in 10 ml H<sub>2</sub>O getropft und 3h unter Rückfluß erhitzt. Die entstandene Suspension wurde abgesaugt und mit Ethanol gewaschen. Die Kristalle wurden über Kieselgel 60 mit Acetonitril/Dichlormethan/Ameisensäure/H<sub>2</sub>O 70:20:15:10 chromatographiert. Nach
- 10 Überführen in die Base mit 2N NaOH und Extrahieren mit Essigsäureethylester wurde die Substanz in Methanol suspendiert und mit verdünnter Methansulfonsäure versetzt. Die Lösung wurde konzentriert und mit Ether langsam kristallisiert. Man erhielt 0,7 g als Tri-Methansulfonat. Fp. 210-212°C.
- <sup>1</sup>H-NMR(250 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ=9.66(2H, s, OH); 7.84-7.07 (2OH, m, aryl-H); 5.75 (4H, s, NH<sub>2</sub>), 5.12 (4H, s, OCH<sub>2</sub>-); 3.57; 3.55 (8H, 2,s,N-CH<sub>2</sub>-); 2.36 (6H, s, N-CH<sub>3</sub>); 2.11 (9H, s, CH<sub>3</sub>-C=O).
- 15

Beispiel 2 (Methode C):

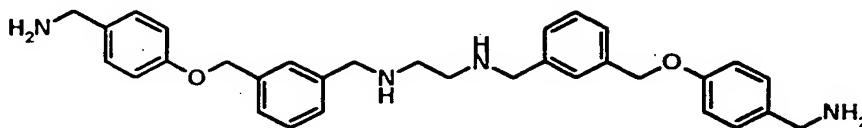
20

- 1,74 g des entsprechenden Dinitrils werden in 75 THF gelöst und unter Stickstoff 20 ml Lithium-hexamethyldisilazan (1M) in THF zugetropft. Nach Zugabe von weiteren 25 ml THF und Erhitzen auf 45°C wurde die Lösung 12 h bei Raumtemp. Gerührt. Unter Kühlen wurden bei 0°C 18 ml 4N Salzsäure langsam zugetropft. Das THF
- 25 wurde abdestilliert, Wasser zugegeben und die Kristalle abgesaugt und mit Wasser gewaschen. Das Dihydrochlorid wurde mit 2N NaOH in DMF in die Base überführt. Diese wurde über 160 g Kieselgel 60 chromatographiert (Acetonitril/Chloroform/ Eisessig/Wasser: 75:20:10:7,5).
- Ausbeute: 0,73 als Diacetat. Fp.: 221°C.



$^1\text{H-NMR}$ (250-MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ ):  $\delta$ =9.92 (8H, breit,  $-\text{C}(=\text{NH}_2^+)\text{NH}_2$ ); 8.03-7.25 (20H, m, aryl-H); 5.33 (4H, s,  $\text{OCH}_2-$ ); 4.64; 4.63 (8H, 2s,  $-\text{CH}_2-\text{O}-\text{CH}_2-$ ); 1.74 (6H, s,  $\text{CH}_3-\text{C}=\text{O}$ ).

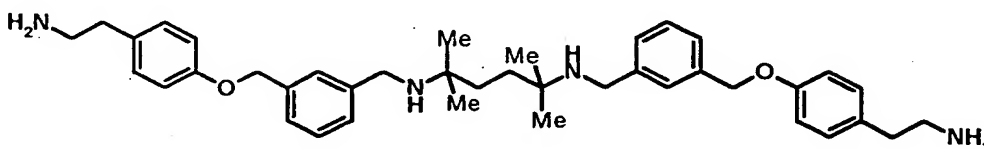
5 Beispiel 3 (Methode D):



0,49 g Diaminoethan in 2 ml Dichlormethan wurden vorgelegt und 0,8 g 3-[4-(N-Boc-aminomethyl)-phenyloxymethyl]-benzaldehyd (70 %) zugegeben. Nach Erwärmen auf 80°C und Abkühlen wurden 10 ml Ethanol zugegeben und die Lösung bei 0-5°C mit 100 mg  $\text{NaBH}_4$  versetzt. Nach 12 h bei Raumtemp. wurde bei 0-5°C mit 1 ml 2N HCl angesäuert und nach 2 h die ausgefallenen Kristalle abgesaugt. Nach Lösung in HCl/Essigsäureethylester, DMF und Methanol wurde erwärmt und nach 12 h eingengt. Der Rückstand wurde in Methanol aufgenommen und die Kristalle abgesaugt. Ausbeute: 0,33 g.

$^1\text{H-NMR}$ (250 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ ):  $\delta$ =7.75-7.10 (16H, m, aryl-H); 5.19 (4H, s,  $\text{OCH}_2-$ ); 4.32(4H, s, N- $\text{CH}_2$ -phenyl); 4.09 (4H, s,  $\text{CH}_2\text{NH}_2$ ); 3.47 (4H, s, N- $\text{CH}_2\text{CH}_2$ -N).

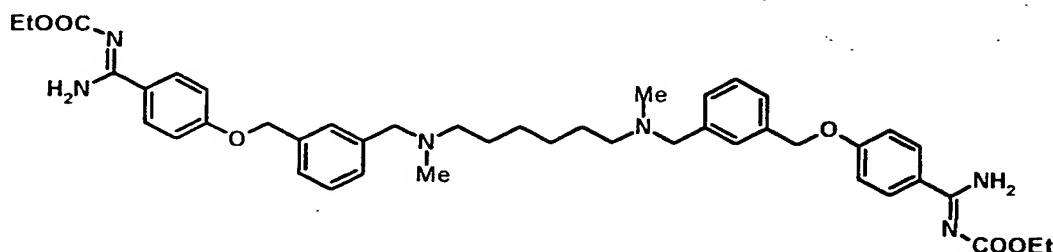
20 Beispiel 4 (Methode E):



3,75 g N-Boc-2-[4-(3-chlormethyl-benzyloxy-)phenyl]ethylamin, 0,72 g 2,5-Diamino-2,5-dimethyl-hexan, 1,4 g Kaliumcarbonat und 0,1 g Kaliumjodid in 15 ml DMF wurden 6 h bei 75°C Innentemperatur und weitere 7 h bei 140°C gerührt. Die Suspension wurde eingedampft, der Rückstand in Wasser aufgenommen und mit Essigsäureethylester extrahiert. Die über  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  getrocknete organische Phase wurde eingedampft und der Rückstand über Kieselgel 60 mit Dichlormethan/Methanol/konz. Ammoniak 65:35:5 chromatographiert. Die Boc-geschützte Verbindung wurde in 10 ml Essigsäureethylester gelöst und mit 10 ml 3M HCl in Essigsäureethylester versetzt und 24 h gerührt. Die ausgefallenen Kristalle wurden aus 50 ml Ethanol umkristallisiert. Ausbeute: 0,22 g als Tetrahydrochlorid. Fp.: 270°C (Zersetzung).

<sup>1</sup>H-NMR(250 MHz, CD<sub>3</sub>OD): δ=7.85-6.98 (16H, m, aryl-H); 5.16 (4H, s, OCH<sub>2</sub>-); 4.30 (4H, s, N-CH<sub>2</sub>-phenyl); 3.15, 2.90 (8H, 2m, N-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-phenyl); 1.95 (4H, s, C-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-); 1.52 (12H, s, CH<sub>3</sub>-C-CH<sub>3</sub>).

5 Beispiel 5 (Methode F):



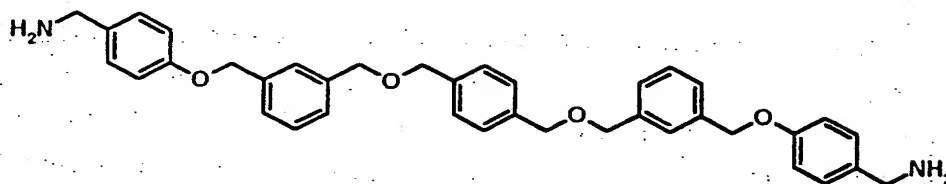
0,3 g des entsprechenden Bis-benzamidins wurden als Base in wenig abs. Ethanol angelöst. Dazu wurden 50 ml Dichlormethan und 0,115 g

- 10 Chlorameisensäureethylester gegeben und bei Raumtemp. 1 ml Triethylamin zutropft. Nach 2 h wurde zweimal mit je 50 ml Wasser extrahiert. Die organischen Phasen wurden eingengt und über Kieselgel 60 chromatographiert (Acetonitril/Dichlormethan/Ameisensäure/H<sub>2</sub>O 70:20:15:10). Das Produkt wurde in Wasser aufgenommen, mit Natronlauge versetzt, mit 100 ml Essigsäureethylester
- 15 extrahiert, getrocknet und eingedampft. Ausbeute: 85 mg als farbloses Öl.

<sup>1</sup>H-NMR(250 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ=8.50 (4H, s, NH<sub>2</sub>); 8.02-6.96 (16H, m, aryl-H); 5.18 (4H, s, OCH<sub>2</sub>-); 4.25 (4H, qu, J=7.0 HZ, OCH<sub>2</sub>-CH<sub>3</sub>); 4.10 (4H, s, N-CH<sub>2</sub>-phenyl); 2.80-1.07 (12H, m, N-CH<sub>2</sub>(CH<sub>2</sub>)<sub>4</sub>-CH<sub>2</sub>-N); 2.55 (6H, s, N-CH<sub>3</sub>); 1.28 (6H, t, J=7.0 HZ, OCH<sub>2</sub>-CH<sub>3</sub>).

20

Beispiel 6 (Methode G):



- 1,16 g des entsprechenden Dinitrils in 60 ml DMF wurden unter Zugabe von
- 25 methanolischer Ammoniaklösung und Raney-Nickel 6 h bei 5 bar und 60°C hydriert. Der Katalysator wurde abgesaugt und das Lösungsmittel entfernt. Der Rückstand wurde in 100 ml DMF heiß gelöst und nach dem Abkühlen abgesaugt. Das Filtrat wurde in 50 ml DMF gelöst, die berechnete Menge etherische Salzsäure zugegeben, das Lösungsmittel abdestilliert und mit Ethanol verrührt. Der Rückstand wurde mit
- 30 konz. Ammoniak in die Base überführt und über 70 g Kieselgel 60 chromatographiert (Acetonitril/Chloroform/Eisessig/Wasser 75:20:10:7,5).

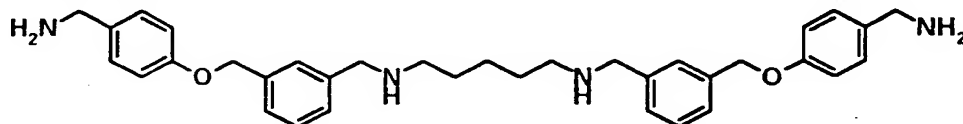
Ausbeute: 0,24 g als Diacetat. Fp.: 148°C.

$^1\text{H-NMR}$ (250 MHz, DMSO- $d_6$ ):  $\delta$ =7.44-6.86 (20H, m, aryl-H); 5.08 (4H-OCH<sub>2</sub>-); 4.60 (6H, s, CH<sub>3</sub>); 4.52, 4.51 (8H, 2s, -CH<sub>2</sub>-O-CH<sub>2</sub>-); 3.69 (4H, s, CH<sub>2</sub>-NH<sub>2</sub>); 1.81 (6H, s, CH<sub>3</sub>-C=O).

5

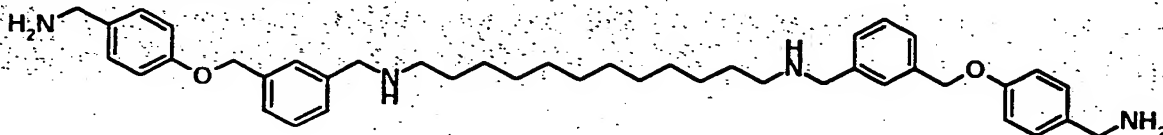
In Analogie zu den vorstehend beschriebenen Synthesebeispielen und gemäß der Synthesemethoden A-G wurden ferner u.a. die folgenden Verbindungen erhalten:

Beispiel 7 (Methode G):

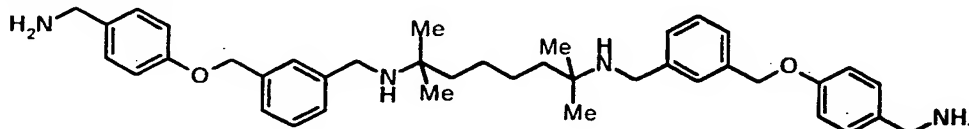


10

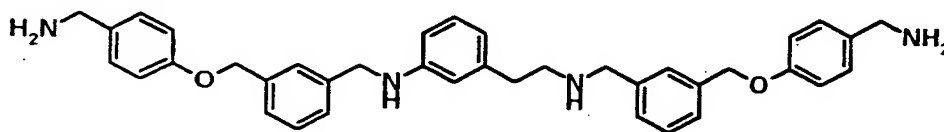
$^1\text{H-NMR}$ (250 MHz, CD<sub>3</sub>OD):  $\delta$ =7.72-7.07 (16H, m, aryl-H); 5.20 (4H, s, OCH<sub>2</sub>); 4.25 (4H, s, N-CH<sub>2</sub>-phenyl); 4.10 (4H, s, CH<sub>2</sub>-NH<sub>2</sub>); 3.09 (4H, m, N-CH<sub>2</sub>(CH<sub>2</sub>)<sub>3</sub>-CH<sub>2</sub>-N); 1.89-1.40 (6H, m, N-CH<sub>2</sub>(CH<sub>2</sub>)<sub>3</sub>-CH<sub>2</sub>-N).

Beispiel 8 (Methode D):

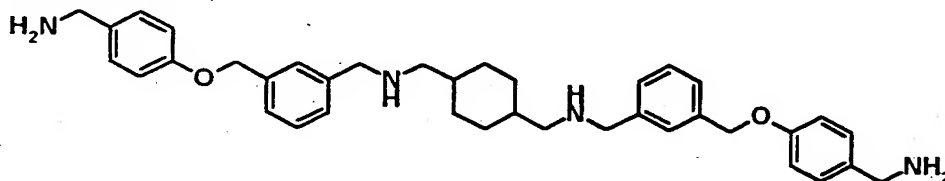
<sup>1</sup>H-NMR(250 MHz, CD<sub>3</sub>OD): δ=7.62-7.02 (16H, m, aryl-H); 5.14 (4H, s, OCH<sub>2</sub>-); 4.20 (4H, s, H-CH<sub>2</sub>-phenyl); 4.06 (4H, s, CH<sub>2</sub>-NH<sub>2</sub>); 2.99 (4H, m, N-CH<sub>2</sub>-(CH<sub>2</sub>)<sub>10</sub>-CH<sub>2</sub>-N);  
 5 1.82-1.17 (20H, m, N-(CH<sub>2</sub>)<sub>10</sub>-).

Beispiel 9 (Methode D):

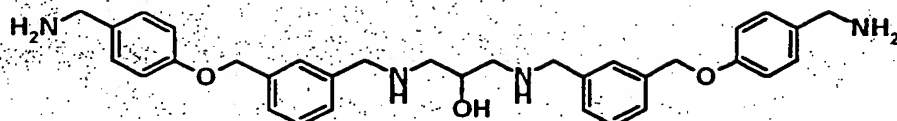
<sup>1</sup>H-NMR(250 MHz, CD<sub>3</sub>OD): δ=7.93-7.19 (16H, m, aryl-H); 5.28 (4H, s, OCH<sub>2</sub>-); 4.33 (4H, s, N-CH<sub>2</sub>-phenyl); 4.13 (4H, s, CH<sub>2</sub>-NH<sub>2</sub>); 2.03-1.38 (8H, m, C-(CH<sub>2</sub>)<sub>4</sub>-C); 1.48 (12H, s, C-(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>).

Beispiel 10 (Methode D):

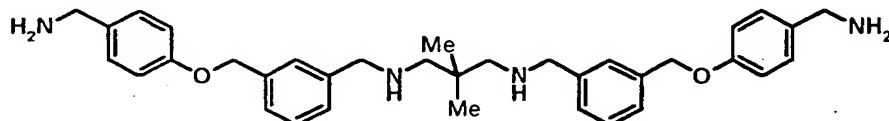
15 <sup>1</sup>H-NMR(250 MHz, CD<sub>3</sub>OD): δ=7.63-6.85 (20H, m, aryl-H); 5.10; 5.04(4H, 2s, OCH<sub>2</sub>); 4.40; 4.18; 4.01 (8H, 3s, N-CH<sub>2</sub>); 3.20; 2.95 (4H, 2m, H-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-N).

Beispiel 11 (Methode D):

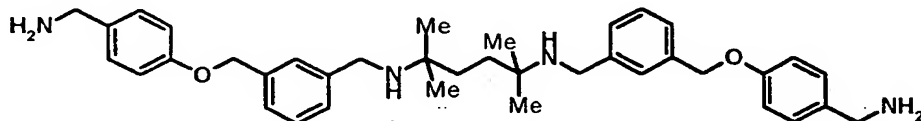
20 <sup>1</sup>H-NMR(250 MHz, CD<sub>3</sub>OD): δ=7.70-7.03 (16H, m, aryl-H); 5.15 (4H, s, OCH<sub>2</sub>-); 4.20 (4H, s, N-CH<sub>2</sub>-phenyl); 4.05 (4H, s, CH<sub>2</sub>-NH<sub>2</sub>); 2.82 (4H, d, J=5.8 Hz, CH<sub>2</sub>-CH); 2.00-0.95 (10H, m, cyclohexyl-H).

Beispiel 12 (Methode D):

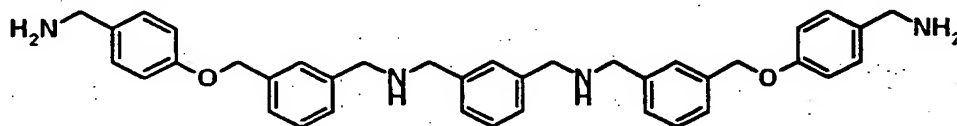
$^1\text{H-NMR}$ (250 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ ):  $\delta$ =7.76-7.07 (16H, m, aryl-H); 5.19 (4H, s,  $\text{OCH}_2$ ); 4.37 (1H, m,  $\text{CH-OH}$ ); 4.29 (4H, s,  $\text{N-CH}_2\text{-phenyl}$ ); 4.09 (4H, s,  $\text{CH}_2\text{-MH}_2$ ); 3.16 (4H, m,  $\text{CH}_2\text{-CHOH-CH}_2$ ).

Beispiel 13 (Methode D):

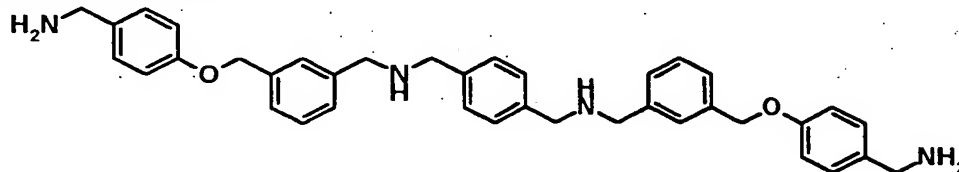
$^1\text{H-NMR}$ (250 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ ):  $\delta$ =7.70-7.05 (16H, m, aryl-H); 5.15 (4H, s,  $\text{OCH}_2$ ); 4.23 (4H, s,  $\text{N-CH}_2\text{-phenyl}$ ); 4.07 (4H, s,  $\text{CH}_2\text{-NH}_2$ ); 3.02 (4H, s,  $-\text{CH}_2\text{-C-CH}_2-$ ); 1.11 (6H, s,  $\text{CH}_3\text{-C-CH}_3$ ).

Beispiel 14 (Methode D):

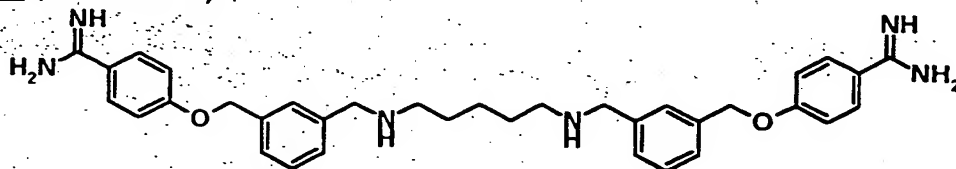
$^1\text{H-NMR}$ (250 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ ):  $\delta$ =7.88-7.17 (16H, m, aryl-H); 5.27 (4H, s,  $\text{OCH}_2$ ); 4.31 (4H, s,  $\text{N-CH}_2\text{-phenyl}$ ); 4.13 (4H, s,  $\text{CH}_2\text{-NH}_2$ ); 1.93 (4H, s,  $\text{C-CH}_2\text{CH}_2\text{-C}$ ); 1.51 (12H, s,  $\text{CH}_3\text{-C-CH}_3$ ).

Beispiel 15 (Methode D):

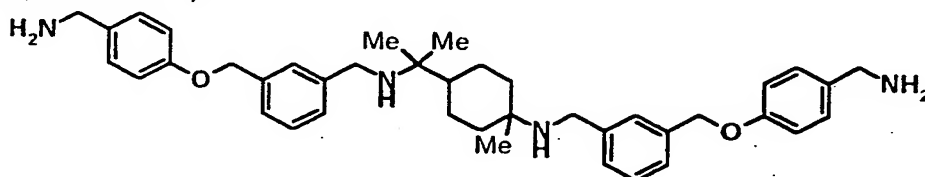
$^1\text{H-NMR}$ (250 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ ):  $\delta$ =7.79-7.13 (20H, m, aryl-H); 5.22 (4H, s,  $\text{OCH}_2$ ); 4.28 (8H, s,  $\text{N-CH}_2\text{-phenyl}$ ); 4.11 (4H, s,  $\text{CH}_2\text{-NH}_2$ ).

Beispiel 16 (Methode D):

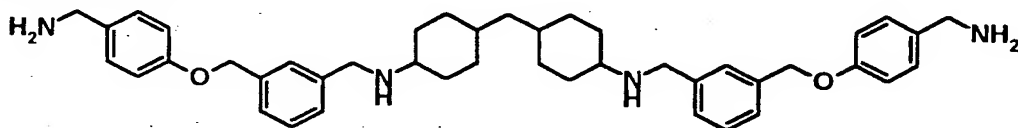
$^1\text{H-NMR}$ (250 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ ):  $\delta$ =7.60-7.00 (20H, m, aryl-H); 5.14 (4H, s,  $\text{OCH}_2$ ); 4.15 (8H, s,  $\text{N-CH}_2\text{-phenyl}$ ); 4.04 (4H, s,  $\text{NH}_2\text{-CH}_2$ ).

Beispiel 17 (Methode D):

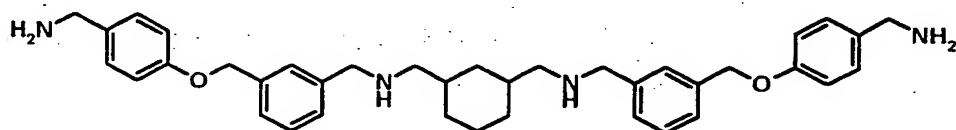
$^1\text{H-NMR}$ (250 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ ):  $\delta$ =9.54 (4H, s,  $\text{NH}_2^+$ ); 9.23; 9.09 (8H, 2s, -  
C(=NH $_2^+$ )NH $_2$ ); 7.90-7.15 (16H, m, aryl-H); 5.22 (4H, s,  $\text{OCH}_2$ ); 4.11 (4H, N- $\text{CH}_2$ -  
5 phenyl); 2.83 (4H, m, N- $\text{CH}_2(\text{CH}_2)_3\text{-CH}_2\text{-N}$ ); 1.54-0.90 (6H, m, N- $\text{CH}_2\text{-(CH}_2)_3\text{-}$ ).

Beispiel 18 (Methode D):

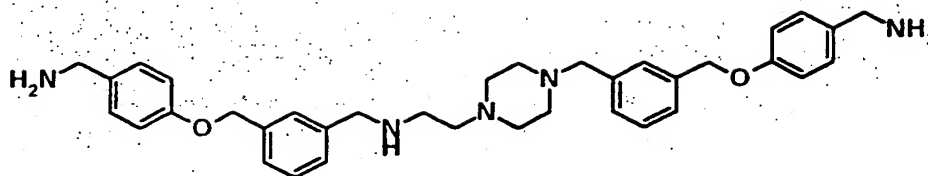
$^1\text{H-NMR}$ (250 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ ):  $\delta$ =7.89-7.20 (16H, m, aryl-H); 5.28 (4H, s,  $\text{OCH}_2$ ); 4.39;  
10 4.33 (4H, 2s, N- $\text{CH}_2$ -phenyl); 4.15 (4H, s,  $\text{CH}_2\text{-NH}_2$ ); 2.43-1.30 (9H, m, cyclohexyl);  
1.56 (3H, s, C- $\text{CH}_3$ ); 1.50 (6H, s,  $\text{CH}_3\text{-C-CH}_3$ ).

Beispiel 19 (Methode D):

15  $^1\text{H-NMR}$ (250 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ ):  $\delta$ =7.68-6.93 (16H, m, aryl-H); 5.08 (4H, s,  $\text{OCH}_2$ ); 4.19  
(4H, s, N- $\text{CH}_2$ -phenyl); 4.02 (4H, s,  $\text{CH}_2\text{-NH}_2$ ); 3.08 (2H, m, N-CH-cyclohexyl); 2.30-  
0.88 (20H, cyclohex- $\text{CH}_2\text{-cyclohex-H}$ ).

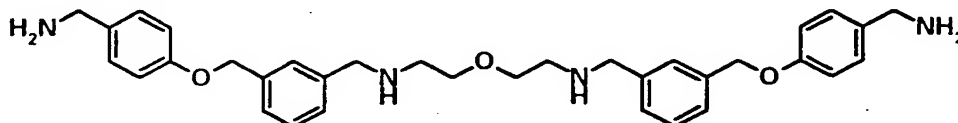
Beispiel 20 (Methode D):

20  $^1\text{H-NMR}$ (250 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ ):  $\delta$ =7.85-7.13 (16H, m, aryl-H); 5.23 (4H, s,  $\text{OCH}_2$ ); 4.31  
(4H, s, N- $\text{CH}_2$ -phenyl); 4.11 (4H, s,  $\text{CH}_2\text{-NH}_2$ ); 3.12 (4H, m, N- $\text{CH}_2$ -cyclohexyl); 2.33-  
0.73 (10H, m, cyclohexyl-H).

**Beispiel 21** (Methode D):

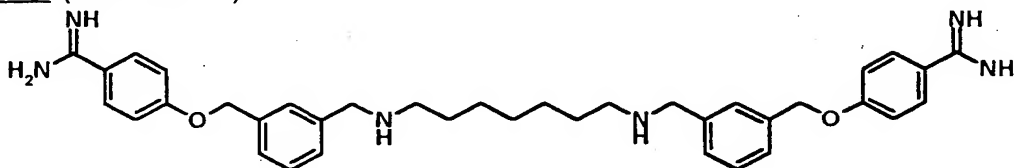
<sup>1</sup>H-NMR(250 MHz, CD<sub>3</sub>OD): δ=7.93-7.15 (16H, m, aryl-H); 5.28 (4H, s, OCH<sub>2</sub>); 4.35 (4H, s, N-CH<sub>2</sub>-phenyl); 4.14 (4H, m, CH<sub>2</sub>-NH<sub>2</sub>); 3.76-3.46 (12H, m, NCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-pip.).

5

**Beispiel 22** (Methode D):

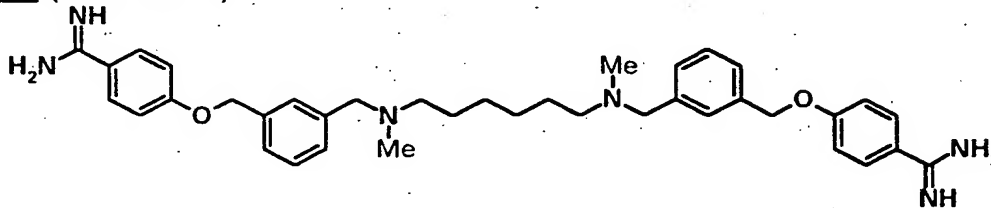
<sup>1</sup>H-NMR(250 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ=9.54 (4H, s, NH<sub>2</sub>); 9.23; 9.09 (8H, 2s, C(=NH<sub>2</sub><sup>+</sup>)NH<sub>2</sub>); 7.90-7.15 (16H, m, aryl-H); 5.22 (4H, s, OCH<sub>2</sub>); 4.11 (4H, N-CH<sub>2</sub>-phenyl); 2.83 (4H, m, N-CH<sub>2</sub>(CH<sub>2</sub>)<sub>3</sub>-CH<sub>2</sub>-N); 1.54-0.90 (6H, m, N-CH<sub>2</sub>-(CH<sub>2</sub>)<sub>3</sub>-).

10

**Beispiel 23** (Methode D):

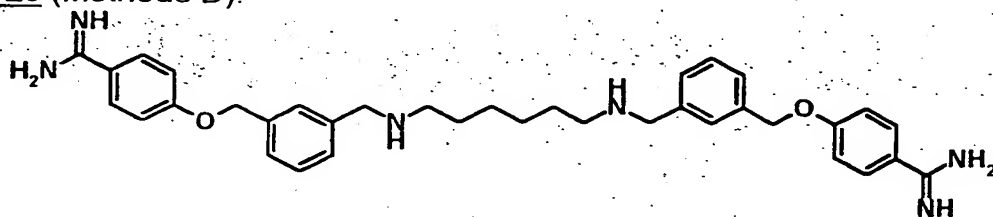
<sup>1</sup>H-NMR(250 MHz, CD<sub>3</sub>OD): δ=7.88-7.16 (16H, m, aryl-H); 5.27 (4H, s, OCH<sub>2</sub>); 4.24 (4H, s, N-CH<sub>2</sub>-phenyl); 3.05 (4H, m, N-CH<sub>2</sub>-(CH<sub>2</sub>)<sub>5</sub>-CH<sub>2</sub>-N); 1.89-1.27 (10H, m, N-CH<sub>2</sub>(CH<sub>2</sub>)<sub>5</sub>-).

15

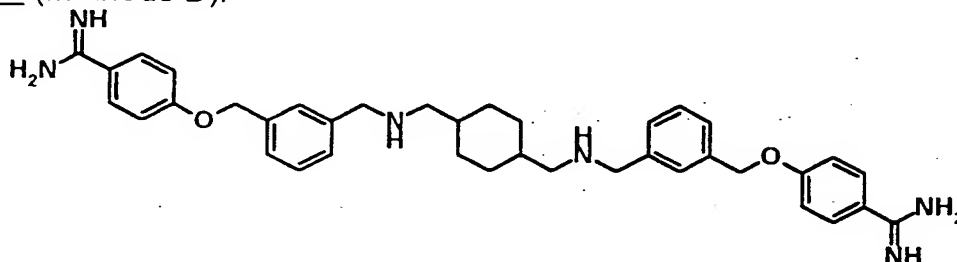
**Beispiel 24** (Methode D):

<sup>1</sup>H-NMR(250 MHz, CD<sub>3</sub>OD): δ=7.85-7.15 (16H, m, aryl-H); 5.27 (4H, s, OCH<sub>2</sub>-); 4.51; 4.29 (4H, m, N-CH<sub>2</sub>-phenyl); 3.20 (4H, m, N-CH<sub>2</sub>-(CH<sub>2</sub>)<sub>4</sub>-CH<sub>2</sub>-N); 2.81 (6H, s, N-CH<sub>3</sub>); 2.03-1.35 (8H, m, N-CH<sub>2</sub>-(CH<sub>2</sub>)<sub>4</sub>-).

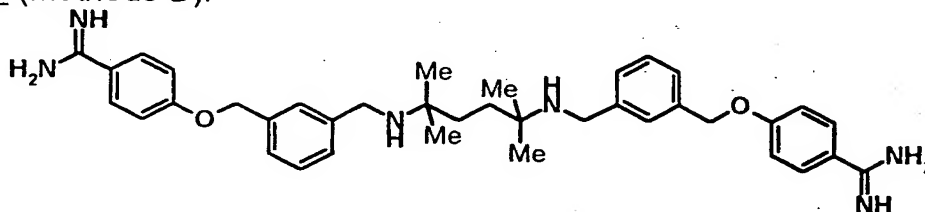
20

Beispiel 25 (Methode D):

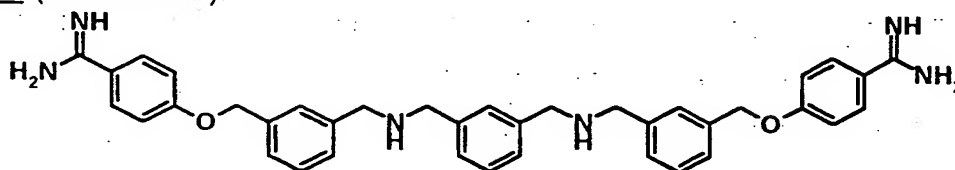
<sup>1</sup>H-NMR(250 MHz, CD<sub>3</sub>OD): δ=7.98-7.26 (16H, m, aryl-H); 5.32 (4H, s, OCH<sub>2</sub>-); 4.28 (4H, s, N-CH<sub>2</sub>-phenyl); 3.08 (4H, m, N-CH<sub>2</sub>-(CH<sub>2</sub>)<sub>4</sub>-CH<sub>2</sub>-N); 1.89-1.32 (8H, m, N-CH<sub>2</sub>-(CH<sub>2</sub>)<sub>4</sub>-).

Beispiel 26 (Methode D):

<sup>1</sup>H-NMR(250 MHz, CD<sub>3</sub>OD): δ=7.80-7.13 (16H, m, aryl-H); 5.22 (4H, s, OCH<sub>2</sub>-); 4.22 (4H, s, N-CH<sub>2</sub>-phenyl); 2.90 (4H, d, J=7.4 Hz, N-CH<sub>2</sub>-cyclohexyl); 2.13-0.93 (10H, m, cyclohexyl-H).

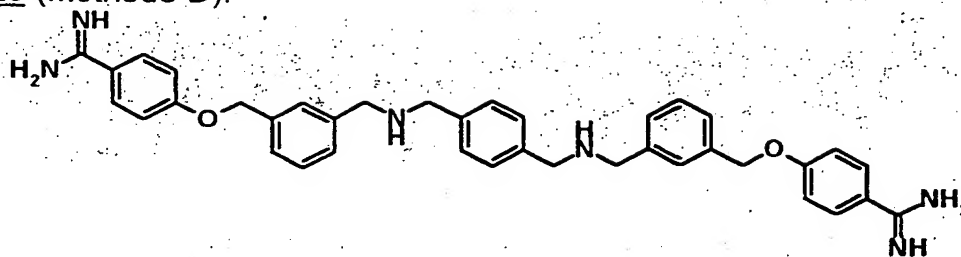
Beispiel 27 (Methode D):

<sup>1</sup>H-NMR(250 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ=10.15; 9.20; 8.37 (12H, 3s, NH<sub>2</sub>); 7.99-7.11 (16H, m, aryl-H); 5.22 (4H, s, OCH<sub>2</sub>-); 4.00 (4H, s, N-CH<sub>2</sub>-phenyl); 1.91-1.12 (4H, m, -C-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-C); 1.30 (12H, s, -C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>-).

Beispiel 28 (Methode D):

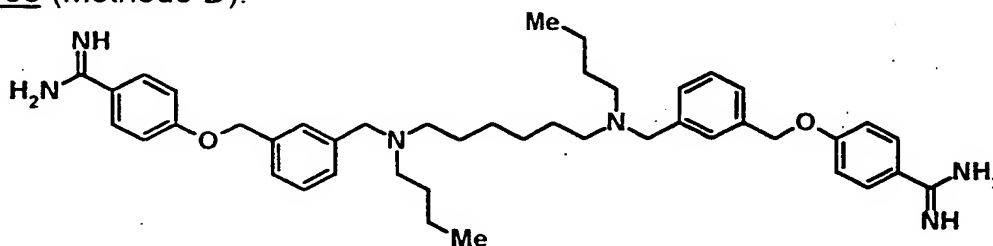
<sup>1</sup>H-NMR(250 MHz, CD<sub>3</sub>OD): δ=8.03-7.23 (20H, m, aryl-H); 5.33 (4H, s, OCH<sub>2</sub>-); 4.31 (8H, s, N-CH<sub>2</sub>-phenyl).



**Beispiel 29** (Methode D):

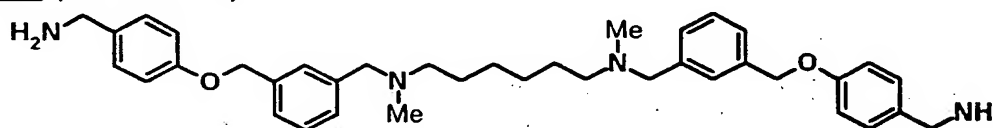
$^1\text{H-NMR}$ (250 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ ):  $\delta$ =8.03-7.29 (20H, m, aryl-H); 5.37 (4H, s,  $\text{OCH}_2$ ); 4.40 (8H, s, N- $\text{CH}_2$ -phenyl).

5

**Beispiel 30** (Methode D):

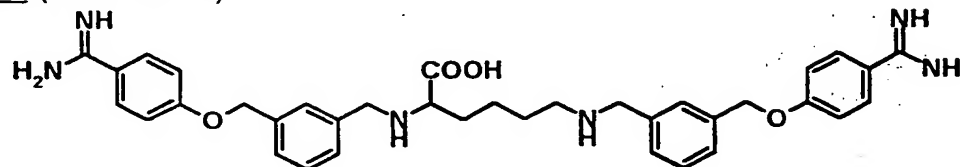
$^1\text{H-NMR}$ (250 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ ):  $\delta$ =7.96-7.19 (16H, m, aryl-H); 5.32 (4H, s,  $\text{OCH}_2$ -); 4.43; 4.41 (4H, m, N- $\text{CH}_2$ -phenyl); 3.15 (8H, m, N- $\text{CH}_2$ -( $\text{CH}_2$ )<sub>4</sub>- $\text{CH}_2$ -N; N- $\text{CH}_2$ - $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$ ); 2.03-1.22 (16H, m, N- $\text{CH}_2$ -( $\text{CH}_2$ )<sub>4</sub>; N- $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$ ); 0.95 (6H, m, N-( $\text{CH}_2$ )<sub>3</sub>- $\text{CH}_3$ ).

10

**Beispiel 31** (Methode D):

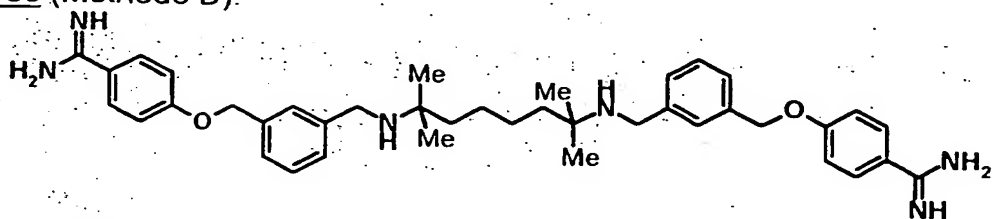
$^1\text{H-NMR}$ (250 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ ):  $\delta$ =7.74-7.00 (16H, m, aryl-H); 5.17 (4H, s,  $\text{OCH}_2$ -); 4.40 (4H, s, N- $\text{CH}_2$ -phenyl); 4.05 (4H, s,  $\text{CH}_2$ - $\text{NH}_2$ ); 3.18 (4H, m, N- $\text{CH}_2$ ( $\text{CH}_2$ )<sub>4</sub>- $\text{CH}_2$ -N); 2.77 (6H, s, N- $\text{CH}_3$ ); 1.95-1.36 (8H, m, N- $\text{CH}_2$ ( $\text{CH}_2$ )<sub>4</sub>).

15

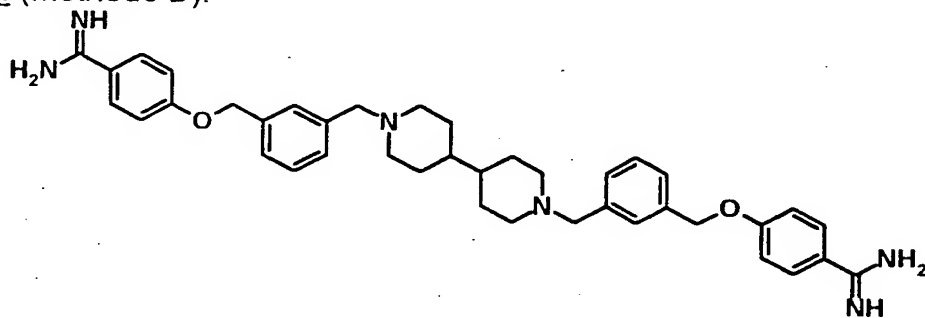
**Beispiel 32** (Methode D):

20

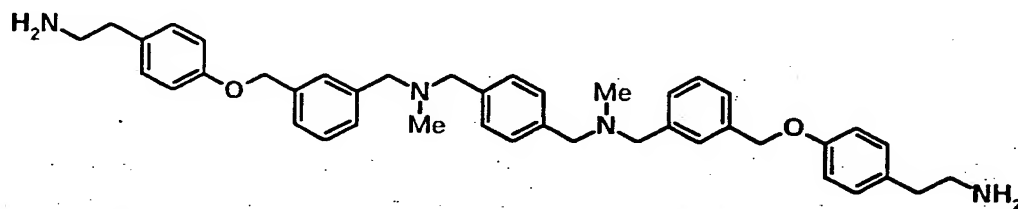
$^1\text{H-NMR}$ (250 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ ):  $\delta$ =7.91-7.10 (16H, m, aryl-H); 5.23 (4H, s,  $\text{OCH}_2$ -); 4.24 (4H, s, N- $\text{CH}_2$ -phenyl); 2.86 (3H, m, NH-CH-; N- $\text{CH}_2$ - $\text{CH}_2\text{CH}_2$ ); 2.05-1.24 (6H, m, N- $\text{CH}_2$ - $\text{CH}_2\text{CH}_2$ );

**Beispiel 33 (Methode D):**

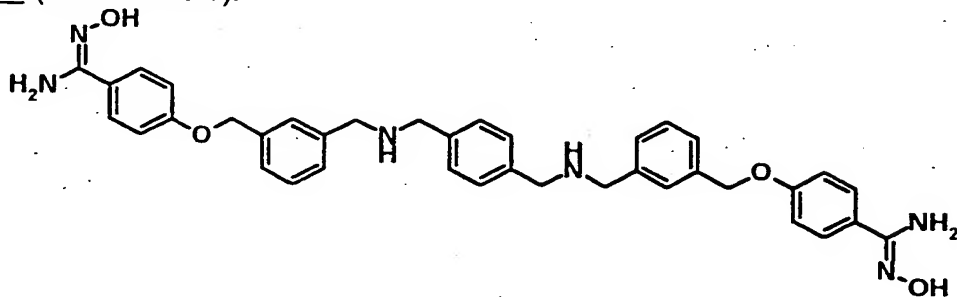
$^1\text{H-NMR}$ (250 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ ):  $\delta$ =9.61; 9.56; 9.38 (12H, 3, s,  $\text{NH}_2$ ;  $\text{C}(\text{=NH}_2^+)\text{NH}_2$ ); 8.22-7.43 (16H, m, aryl-H); 5.34 (4H, s,  $\text{OCH}_2$ -); 4.28 (4H, s, N- $\text{CH}_2$ -phenyl); 2.05-1.27 (8H, m, C- $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{-CH}_2\text{CH}_2\text{-C}$ ); 1.49 (12H, s,  $\text{CH}_3\text{-C-CH}_3$ ).

**Beispiel 34 (Methode D):**

$^1\text{H-NMR}$ (250 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ ):  $\delta$ =7.80-7.06 (16H, m, aryl-H); 5.18 (4H, s,  $\text{OCH}_2$ -); 3.48 (4H, s, N- $\text{CH}_2$ -phenyl); 2.97-0.92 (18H, m, pip-H).

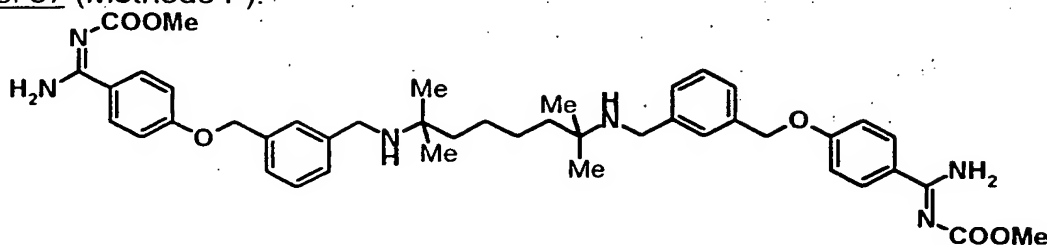
**Beispiel 35 (Methode E):**

$^1\text{H-NMR}$ (250 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ ):  $\delta$ =7.88-7.02 (20H, m, aryl-H); 5.21 (4H, s,  $\text{OCH}_2$ -); 4.55; 4.43 (8H, 2s, N- $\text{CH}_2$ -phenyl); 3.16; 2.93 (8H, 2m, N- $\text{CH}_2\text{CH}_2$ -phenyl); 2.75 (6H, s, N- $\text{CH}_3$ ).

**Beispiel 36 (Methode B1):**

<sup>1</sup>H-NMR(250 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ=13.16 (2H, s, C=N-OH); 11.33 (4H, s, NH<sub>2</sub>); 10.26 (4H, s, NH<sub>2</sub>); 7.86-7.22 (20H, m, aryl-H); 5.31 (4H, s, OCH<sub>2</sub>-); 4.21 (8H, s, N-CH<sub>2</sub>-phenyl).

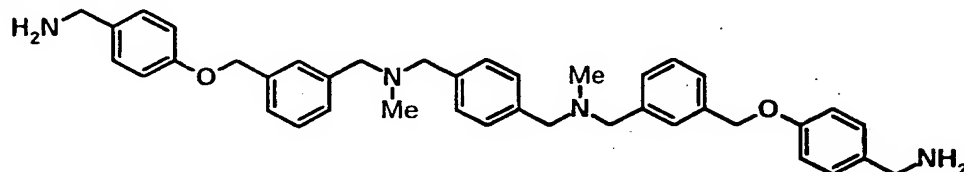
5 Beispiel 37 (Methode F):



<sup>1</sup>H-NMR(250 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ=9.14 (8H, s, NH<sub>2</sub>); 8.11-7.04 (16H, m, aryl-H); 5.19 (4H, s, OCH<sub>2</sub>-); 4.11 (4H, s, N-CH<sub>2</sub>-phenyl); 3.59 (6H, s, OCH<sub>3</sub>); 1.60-1.15 (8H, m, C-(CH<sub>2</sub>)<sub>4</sub>); 1.31 (18H, s, CH<sub>2</sub>-C-CH<sub>3</sub>);

10

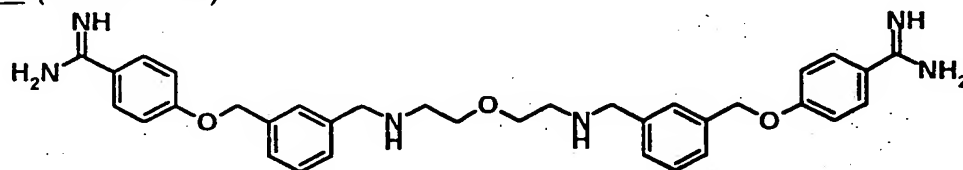
Beispiel 38 (Methode G):



<sup>1</sup>H-NMR(250 MHz, CD<sub>3</sub>OD): δ=7.76-7.06 (20H, m, aryl-H); 5.19 (4H, s, OCH<sub>2</sub>-); 4.51; 4.38 (8H, 2s, N-CH<sub>2</sub>-phenyl); 4.05 (4H, s, CH<sub>2</sub>-NH<sub>2</sub>); 2.72 (6H, s, N-CH<sub>3</sub>).

15

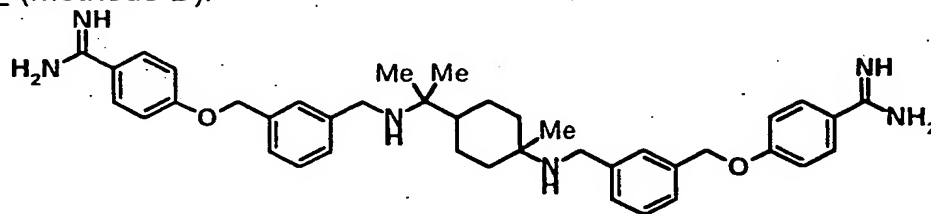
Beispiel 39 (Methode D):



<sup>1</sup>H-NMR(250 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ=9.80; 9.42; 9.19 (12H, 3s, NH<sub>2</sub><sup>+</sup>, C(=NH<sub>2</sub><sup>+</sup>)NH<sub>2</sub>); 7.97-7.13 (16H, m, aryl-H); 5.22 (4H, s, OCH<sub>2</sub>-); 4.20 (4H, s, N-CH<sub>2</sub>-phenyl); 3.75;

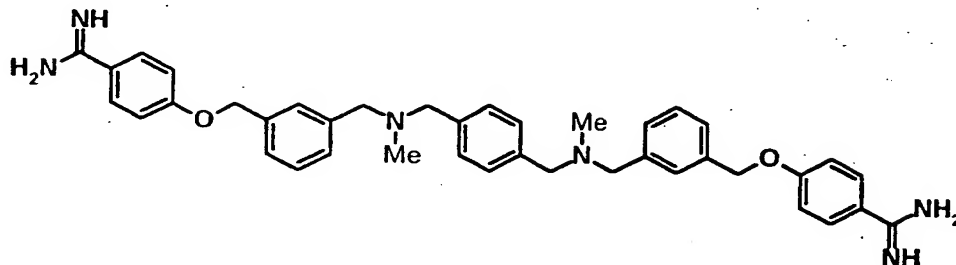
20 3.06 (8H, 2m, N-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-O).

Beispiel 40 (Methode D):



$^1\text{H-NMR}$ (250 MHz, DMSO- $d_6$ ):  $\delta$ =9.31; 9.11; 9.09 (12H, 3s,  $\text{NH}_2^+$ ,  $\text{C}(=\text{NH}_2^+)\text{NH}_2$ ); 8.00-7.15 (16H, m, aryl-H); 5.23 (4H, s,  $\text{OCH}_2$ ); 4.11 (4H, s, N- $\text{CH}_2$ -phenyl); 2.37-0.83 (9H, m, pip-H); 1.38 (6H, s,  $\text{C}(\text{CH}_3)_2$ ); 1.29 (3H, s, C- $\text{CH}_3$ ).

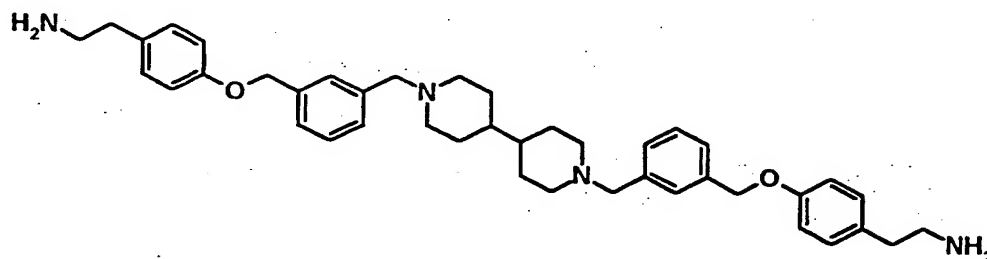
5 Beispiel 41 (Methode D):



$^1\text{H-NMR}$ (250 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ ):  $\delta$ =7.80-7.06 (16H, m, aryl-H); 5.18 (4H, s,  $\text{OCH}_2$ -); 3.48 (4H, s, N- $\text{CH}_2$ -phenyl); 2.97-0.92 (18H, m, pip-H).

10

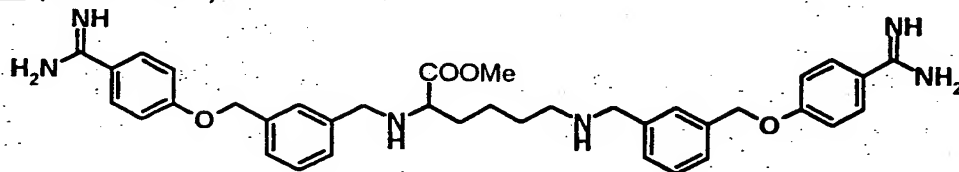
Beispiel 42 (Methode E):



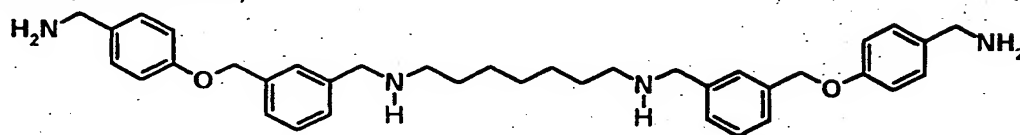
$^1\text{H-NMR}$ (250 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ ):  $\delta$ =7.43-6.85 (16H, m, aryl-H); 5.15 (4H, s,  $\text{OCH}_2$ ); 3.49 (4H, s, N- $\text{CH}_2$ -phenyl); 2.88-0.93 (26H, m,  $\text{CH}_2\text{-CH}_2\text{-NH}_2$ ; pip-H).

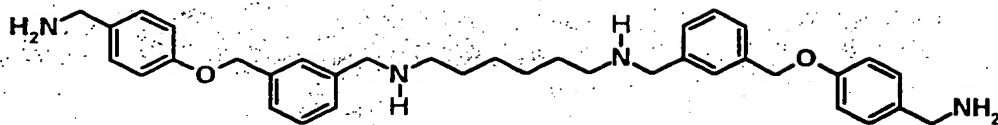
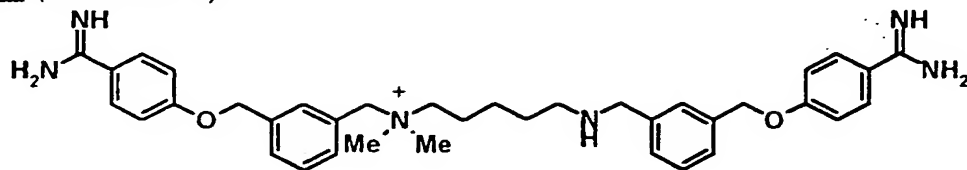
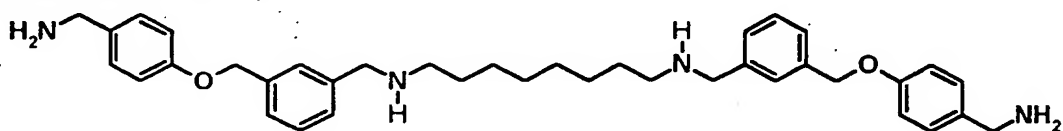
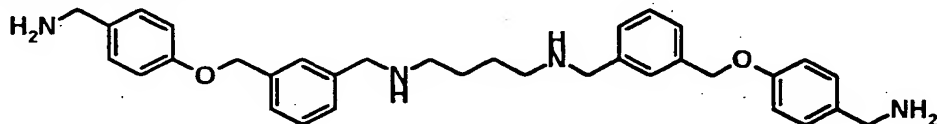
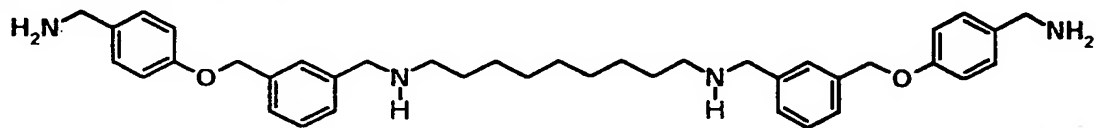
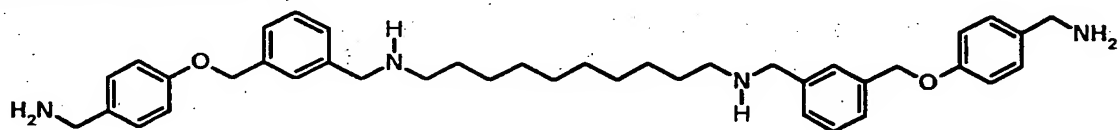
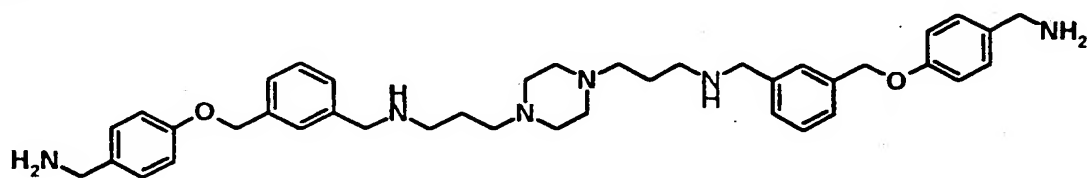
15

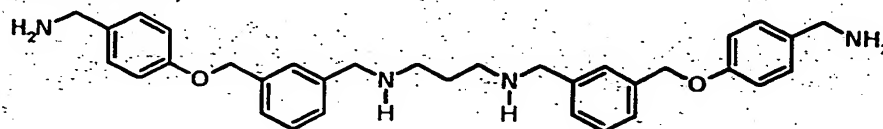
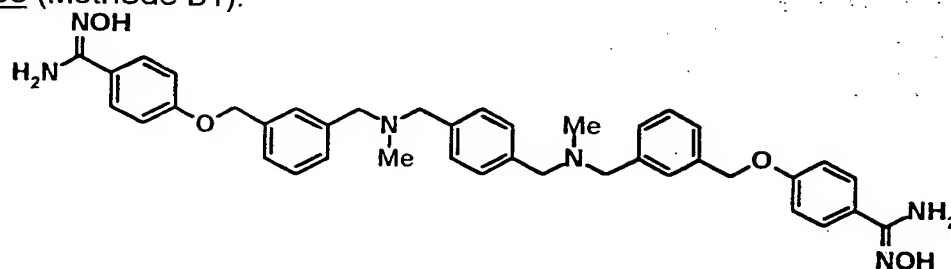
Beispiel 43 (Methode D):



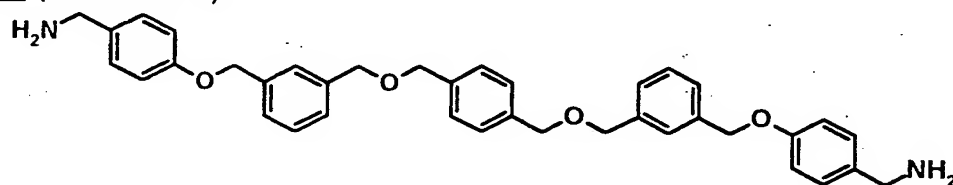
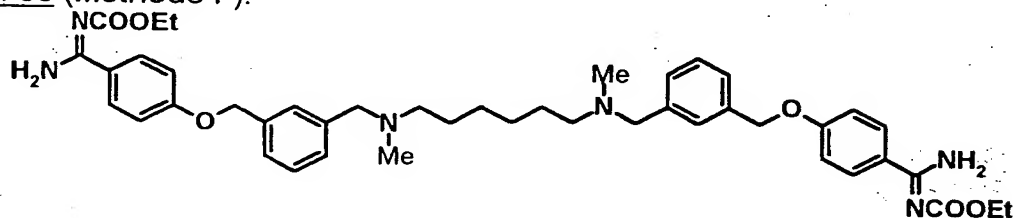
20 Beispiel 44 (Methode D):



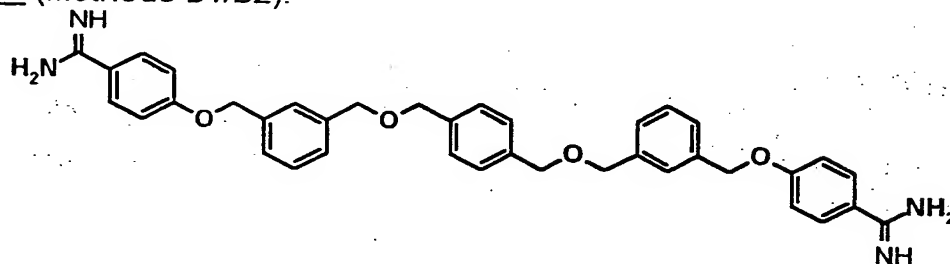
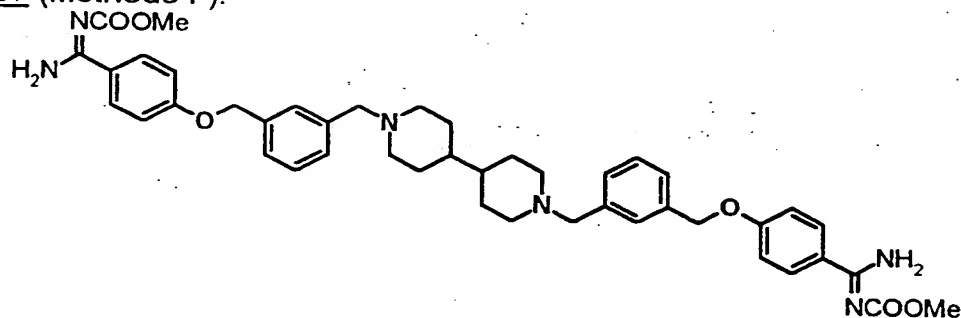
Beispiel 45 (Methode D):Beispiel 46 (Methode E):Beispiel 47 (Methode D):Beispiel 48 (Methode D):Beispiel 49 (Methode D):Beispiel 50 (Methode D):Beispiel 51 (Methode D):

Beispiel 52 (Methode D):Beispiel 53 (Methode B1):

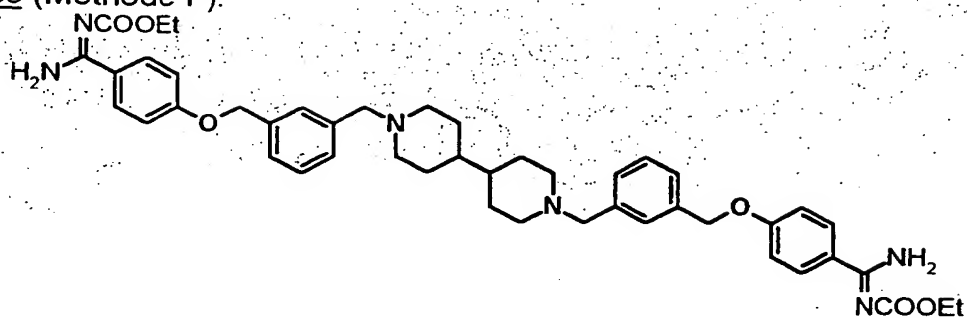
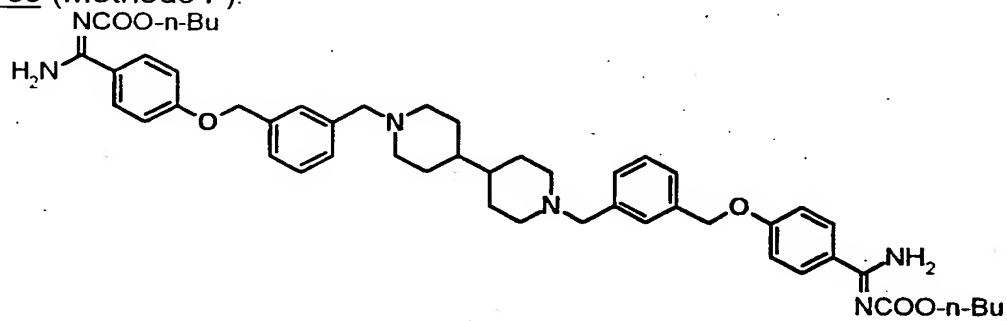
5

Beispiel 54 (Methode G):Beispiel 55 (Methode F):

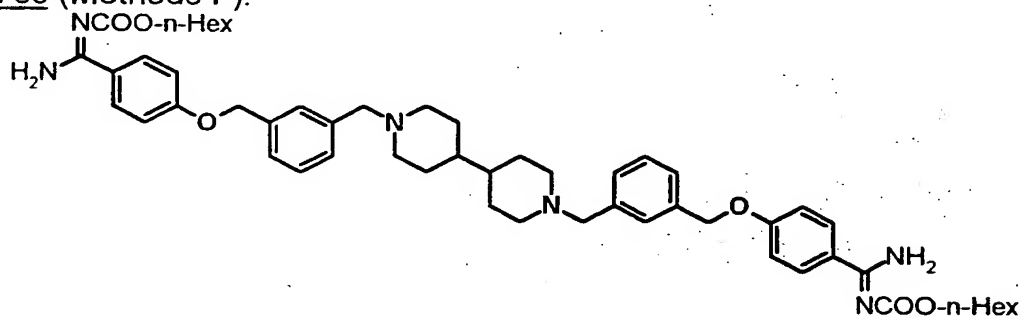
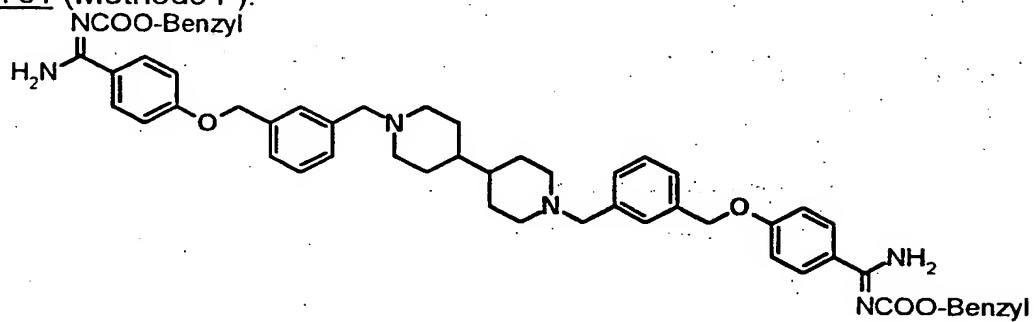
10

Beispiel 56 (Methode B1/B2):Beispiel 57 (Methode F):

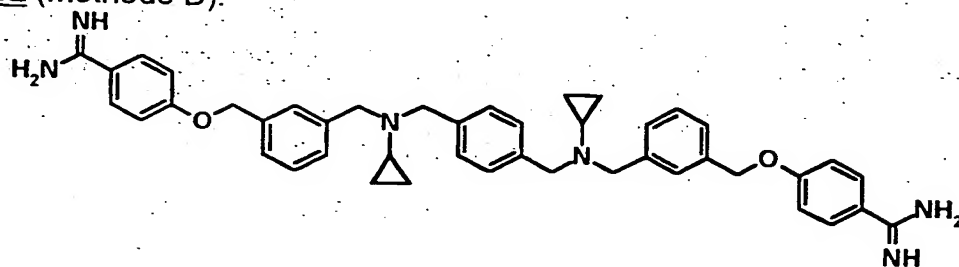
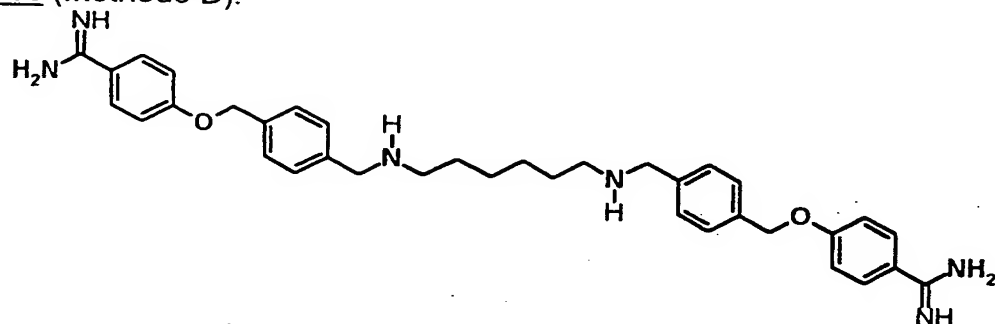
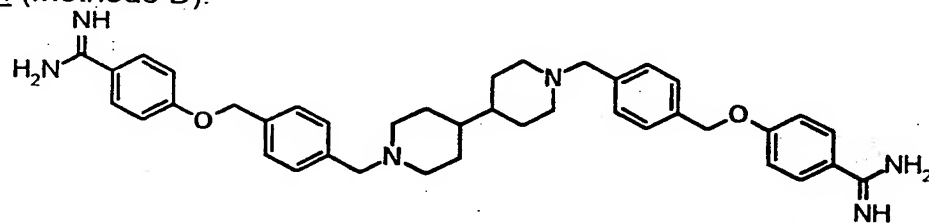
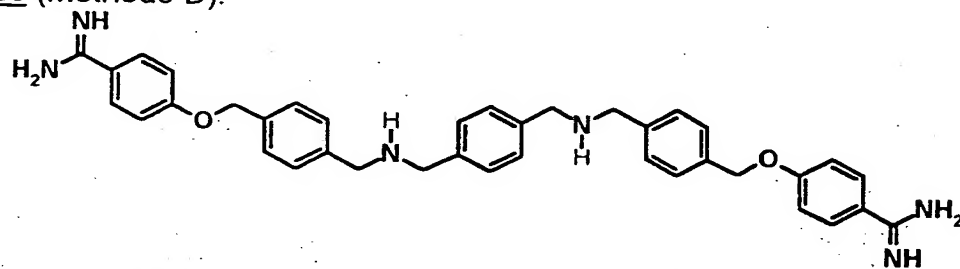
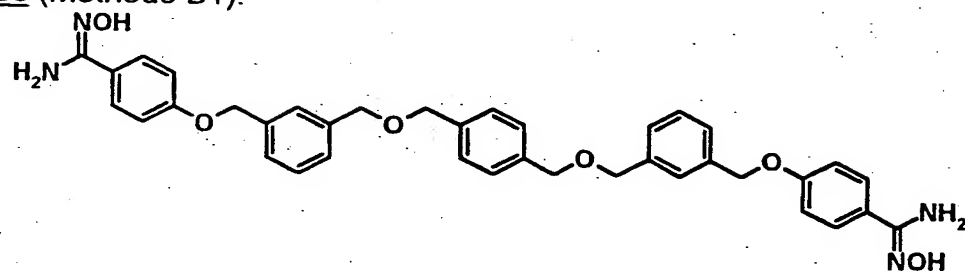
15

**Beispiel 58 (Methode F):****Beispiel 59 (Methode F):**

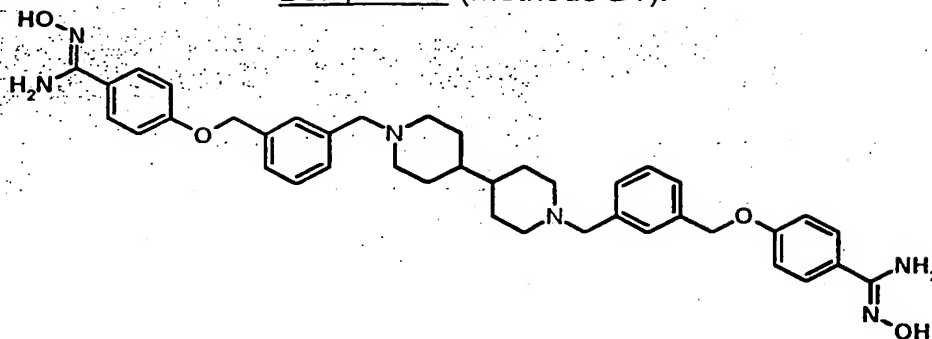
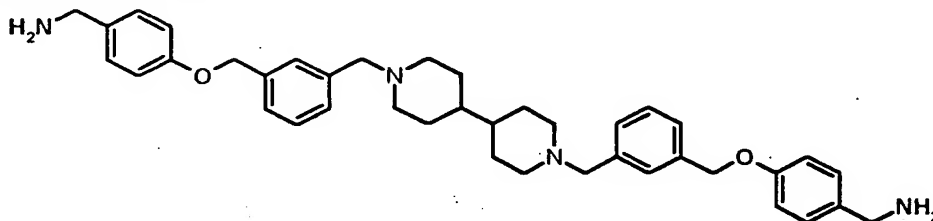
5

**Beispiel 60 (Methode F):****Beispiel 61 (Methode F):**

10

Beispiel 62 (Methode D):Beispiel 63 (Methode D):5 Beispiel 64 (Methode D):Beispiel 65 (Methode D):Beispiel 66 (Methode B1):



Beispiel 67 (Methode B1):Beispiel 68 (Methode G):

5

Die erfindungsgemäßen Verbindungen zeichnen sich durch ihre Trypsase-inhibierende Wirksamkeit aus. Besagte Fähigkeit, die Trypsase zu inhibieren, wurde gemäß der nachfolgenden Testbeschreibung untersucht.

- 10 Die Bestimmung wird in Tris HCl Puffer (100 mM), der zusätzlich Calcium (5 mM) und Heparin (100 mg/ml) enthält, bei pH 7.4 durchgeführt. Als Standard wird rh beta Trypsase eingesetzt, die beispielsweise von Promega käuflich zu erwerben ist. Als Substrat dient N-p-Tosyl-Gly-Pro-Lys-para-nitroanilin in einer Konzentration von 0.6 mM. Das Substrat wird durch Trypsase verdaut wobei p-Nitroanilin entsteht, das bei
- 15 405 nm gemessen werden kann. Üblicherweise wird eine Inkubationszeit von 5 Minuten und eine Inkubationstemperatur von 37°C gewählt. Als Enzymaktivität werden 0.91 U/ml eingesetzt. Die Bestimmung erfolgt in einem Autoanalyser (Cobas Bio) der Firma Hoffmann LaRoche. Die potentiellen Hemmsubstanzen werden in Konzentrationen von 10 µM im Screening eingesetzt, wobei die Hemmung der
- 20 Trypsase in Prozent angegeben wird. Bei über 70 % Hemmung wird die IC<sub>50</sub> bestimmt (Konzentration bei der 50% der Enzymaktivität gehemmt ist). Nach 5-minütiger Vorinkubation der potentiellen Hemmsubstanzen, wird das Substrat zum Starten der Reaktion zugegeben, wobei die Bildung von p-Nitroanilin nach 5 Minuten, nach Testung der Linearität, als Maß für die Enzymaktivität genommen
- 25 wird.

Die sich für die erfindungsgemäßen Verbindungen ergebenden IC<sub>50</sub>-Werte sind Tabelle 1 zu entnehmen.

Tabelle 1:

Beispiel	Salzform	IC <sub>50</sub> -Wert [nM]
2	Diacetat	19
7	Tetrachlorid	4,3
10	Tetrachlorid	35
11	Tetrachlorid	4
14	Tetrachlorid	13
15	Tetrachlorid	23
16	Tetrachlorid	12
17	Tetrachlorid	1,4
18	Tetrachlorid	10,7
19	Tetrachlorid	10
20	Tetrachlorid	7,1
22	Tetrachlorid	27,4
23	Tetrachlorid	1,1
24	Tetrachlorid	3,1
25	Tetrachlorid	1,2
26	Tetrachlorid	0,8
27	Tetrachlorid	1,7
28	Tetrachlorid	5,3
29	Tetrachlorid	1,7
30	Tetrachlorid	6,8
31	Tetrachlorid	13
32	Tetrachlorid	32,4
33	Tetrachlorid	2,5
34	Tetrachlorid	0,8
35	Tetrachlorid	31,6
39	Tetrachlorid	12
40	Tetrachlorid	5
41	Tetrachlorid	4,6
42	Tetrachlorid	30,9
56	Diacetat	19
62	Tetrachlorid	41
63	Tetrachlorid	0,74
64	Tetrachlorid	1,1
65	Tetrachlorid	0,59
68	Tetrachlorid	2,5

Die erfindungsgemäßen Tryptase-Inhibitoren können oral, transdermal, inhalativ oder parenteral verabreicht werden. Die erfindungsgemäßen Verbindungen liegen hierbei als aktive Bestandteile in üblichen Darreichungsformen vor, beispielsweise in

5 Zusammensetzungen, die im wesentlichen aus einem inerten pharmazeutischen Träger und einer effektiven Dosis des Wirkstoffs bestehen, wie beispielsweise Tabletten, Dragées, Kapseln, Oblaten, Pulver, Lösungen, Suspensionen, Emulsionen, Sirupe, Suppositorien, transdermale Systeme etc. Eine wirksame Dosis der erfindungsgemäßen Verbindungen liegt bei einer oralen Anwendung zwischen 1

10 und 100, vorzugsweise zwischen 1 und 50, besonders bevorzugt zwischen 5-30 mg/Dosis, bei intravenöser oder intramuskulärer Anwendung zwischen 0,001 und 50, vorzugsweise zwischen 0,1 und 10 mg/Dosis. Für die Inhalation sind erfindungsgemäß Lösungen geeignet, die 0,01 bis 1,0, vorzugsweise 0,1 bis 0,5 % Wirkstoff enthalten. Für die inhalative Applikation ist die Verwendung von Pulvern

15 bevorzugt. Gleichfalls ist es möglich, die erfindungsgemäßen Verbindungen als Infusionslösung, vorzugsweise in einer physiologischen Kochsalzlösung oder Nährlösung einzusetzen.

Die erfindungsgemäßen Verbindungen können allein oder in Kombination mit

20 anderen erfindungsgemäßen Wirkstoffen, gegebenenfalls auch in Kombination mit weiteren pharmakologisch aktiven Wirkstoffen, zur Anwendung gelangen. Geeignete Anwendungsformen sind beispielsweise Tabletten, Kapseln, Zäpfchen, Lösungen, Säfte, Emulsionen oder dispersible Pulver. Entsprechende Tabletten können beispielsweise durch Mischen des oder der Wirkstoffe mit bekannten Hilfsstoffen,

25 beispielsweise inerten Verdünnungsmitteln, wie Calciumcarbonat, Calciumphosphat oder Milchzucker, Sprengmitteln, wie Maisstärke oder Alginsäure, Bindemitteln, wie Stärke oder Gelatine, Schmiermitteln, wie Magnesiumstearat oder Talk, und/oder Mitteln zur Erzielung des Depoteffektes, wie Carboxymethylcellulose, Celluloseacetatphthalat, oder Polyvinylacetat erhalten werden. Die Tabletten können

30 auch aus mehreren Schichten bestehen.

Entsprechend können Dragees durch Überziehen von analog den Tabletten hergestellten Kernen mit üblicherweise in Drageeüberzügen verwendeten Mitteln, beispielsweise Kollidon oder Schellack, Gummi arabicum, Talk, Titandioxid oder

35 Zucker, hergestellt werden. Zur Erzielung eines Depoteffektes oder zur Vermeidung von Inkompatibilitäten kann der Kern auch aus mehreren Schichten bestehen. Desgleichen kann auch die Drageehülle zur Erzielung eines Depoteffektes aus mehreren Schichten bestehen wobei die oben bei den Tabletten erwähnten Hilfsstoffe verwendet werden können.

- Säfte der erfindungsgemäßen Wirkstoffe beziehungsweise Wirkstoffkombinationen können zusätzlich noch ein Süßungsmittel, wie Saccharin, Cyclamat, Glycerin oder Zucker sowie ein geschmacksverbesserndes Mittel, z.B. Aromastoffe, wie Vanillin oder Orangenextrakt, enthalten. Sie können außerdem Suspendierhilfsstoffe oder Dickungsmittel, wie Natriumcarboxymethylcellulose, Netzmittel, beispielsweise Kondensationsprodukte von Fettalkoholen mit Ethylenoxid, oder Schutzstoffe, wie p-Hydroxybenzoate, enthalten.
- 10 Injektionslösungen werden in üblicher Weise, z.B. unter Zusatz von Konservierungsmitteln, wie p-Hydroxybenzoaten, oder Stabilisatoren, wie Alkalisalzen der Ethylendiamintetraessigsäure hergestellt und in Injektionsflaschen oder Ampullen abgefüllt.
- 15 Die eine oder mehrere Wirkstoffe beziehungsweise Wirkstoffkombinationen enthaltenden Kapseln können beispielsweise hergestellt werden, indem man die Wirkstoffe mit inerten Trägern, wie Milchzucker oder Sorbit, mischt und in Gelatinekapseln einkapselt.
- 20 Geeignete Zäpfchen lassen sich beispielsweise durch Vermischen mit dafür vorgesehenen Trägermitteln, wie Neutralfetten oder Polyäthylenglykol beziehungsweise dessen Derivaten, herstellen.

Eine therapeutisch wirksame Tagesdosis beträgt zwischen 1 und 800 mg, bevorzugt 10 - 300 mg pro Erwachsener.

Die nachfolgenden Beispiele illustrieren die vorliegende Erfindung ohne sie jedoch in ihrem Umfang zu beschränken:

### 30 Pharmazeutische Formulierungsbeispiele

A)	<u>Tabletten</u>	<u>pro Tablette</u>	
35	Wirkstoff	100	mg
	Milchzucker	140	mg
	Maisstärke	240	mg
	Polyvinylpyrrolidon	15	mg
	Magnesiumstearat	5	mg
		500	mg

Der feingemahlene Wirkstoff, Milchzucker und ein Teil der Maisstärke werden miteinander vermischt. Die Mischung wird gesiebt, worauf man sie mit einer Lösung von Polyvinylpyrrolidon in Wasser befeuchtet, knetet, feuchtgranuliert und trocknet.

- 5 Das Granulat, der Rest der Maisstärke und das Magnesiumstearat werden gesiebt und miteinander vermischt. Das Gemisch wird zu Tabletten geeigneter Form und Größe verpreßt.

B)	<u>Tabletten</u>	<u>pro Tablette</u>
10	Wirkstoff	80 mg
	Maisstärke	190 mg
	Milchzucker	55 mg
	Mikrokristalline Cellulose	35 mg
15	Polyvinylpyrrolidon	15 mg
	Natrium-carboxymethylstärke	23 mg
	Magnesiumstearat	<u>2 mg</u>
		400 mg

- 20 Der feingemahlene Wirkstoff, ein Teil der Maisstärke, Milchzucker, mikrokristalline Cellulose und Polyvinylpyrrolidon werden miteinander vermischt, die Mischung gesiebt und mit dem Rest der Maisstärke und Wasser zu einem Granulat verarbeitet, welches getrocknet und gesiebt wird. Dazu gibt man die Natrium-carboxymethylstärke und das Magnesiumstearat, vermischt und verpreßt das

- 25 Gemisch zu Tabletten geeigneter Größe.

C)	<u>Dragées</u>	<u>pro Dragée</u>
30	Wirkstoff	5 mg
	Maisstärke	41,5 mg
	Milchzucker	30 mg
	Polyvinylpyrrolidon	3 mg
	Magnesiumstearat	<u>0,5 mg</u>
		80 mg

35

Der Wirkstoff, Maisstärke, Milchzucker und Polyvinylpyrrolidon werden gut gemischt und mit Wasser befeuchtet. Die feuchte Masse drückt man durch ein Sieb mit 1 mm-Maschenweite, trocknet bei ca. 45°C und schlägt das Granulat anschließend durch dasselbe Sieb. Nach dem Zumischen von Magnesiumstearat

werden auf einer Tablettiermaschine gewölbte Dragéekerne mit einem Durchmesser von 6 mm gepreßt. Die so hergestellten Dragéekerne werden auf bekannte Weise mit einer Schicht überzogen, die im wesentlichen aus Zucker und Talkum besteht. Die fertigen Dragées werden mit Wachs poliert.

5

D)	<u>Kapseln</u>	<u>pro Kapsel</u>
	Wirkstoff	50 mg
	Maisstärke	268,5 mg
10	Magnesiumstearat	<u>1,5 mg</u>
		320 mg

Substanz und Maisstärke werden gemischt und mit Wasser befeuchtet. Die feuchte Masse wird gesiebt und getrocknet. Das trockene Granulat wird gesiebt und mit Magnesiumstearat gemischt. Die Endmischung wird in Hartgelatine kapseln Größe 1 abgefüllt.

15

E) Ampullenlösung

20	Wirkstoff	50 mg
	Natriumchlorid	50 mg
	Aqua pro inj.	5 ml

Der Wirkstoff wird bei Eigen-pH oder gegebenenfalls bei pH 5,5 bis 6,5 in Wasser gelöst und mit Natriumchlorid als Isotonans versetzt. die erhaltene Lösung wird pyrogenfrei filtriert und das Filtrat unter aseptischen Bedingungen in Ampullen abgefüllt, die anschließend sterilisiert und zugeschmolzen werden. Die Ampullen enthalten 5 mg, 25 mg und 50 mg Wirkstoff.

25

30 F) Suppositorien

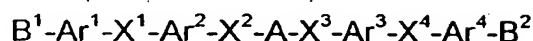
	Wirkstoff	50 mg
	Adeps solidus	<u>1650 mg</u>
		1700 mg

35

Das Hartfett wird geschmolzen. Bei 40°C wird die gemahlene Wirksubstanz homogen dispergiert. Es wird auf 38°C abgekühlt und in schwach vorgekühlte Suppositorienformen ausgegossen.

## Patentansprüche

## 1) Verbindungen der allgemeinen Formel (I)



(I)

worin

$B^1$  und  $B^2$  gleich oder verschieden  $-C(=NR^1)-NR^1H$ ,  $-CH_2NH_2$ ,  $-CH_2CH_2NH_2$  oder  $-NH-C(=NH)-NH_2$ ;

$R^1$  und  $R^1$  gleich oder verschieden Wasserstoff, OH,  $-COR^2$  oder  $-COOR^2$ ;

$R^2$  Wasserstoff,  $C_1$ - $C_{18}$ -Alkyl, Aryl oder Aryl- $C_1$ - $C_6$ -Alkyl;

$Ar^1$ ,  $Ar^2$ ,  $Ar^3$ ,  $Ar^4$  und Aryl

gleich oder verschieden,

$C_6$ - $C_{10}$ -Aryl- das gegebenenfalls ein- bis vierfach substituiert sein kann durch einen oder mehrere Reste ausgewählt aus der Gruppe  $C_3$ - $C_{10}$ -Cycloalkyl, F, Cl, Br, J, OH,  $OR^3$ ,  $SR^3$ ,  $NR^3R^4$ ,  $COOR^3$ ,  $C_1$ - $C_6$ -Alkyl,  $C_2$ - $C_6$ -Alkenyl und  $C_2$ - $C_6$ -Alkynyl, wobei in den Substituenten  $C_1$ - $C_6$ -Alkyl und  $C_2$ - $C_6$ -Alkenyl gegebenenfalls ein oder mehrere Wasserstoffatome durch F oder  $OR^3$  ersetzt sein können, oder

ein 5-10-gliedriger mono- oder bicyclischer Heteroarylring, in dem bis zu drei C-Atome durch ein oder mehrere Heteroatome ausgewählt aus der Gruppe Sauerstoff, Stickstoff und Schwefel ersetzt sein können und der gegebenenfalls ein- bis vierfach substituiert sein kann durch einen oder mehrere Reste ausgewählt aus der Gruppe  $C_1$ - $C_{10}$ -Cycloalkyl, F, Cl, Br, J, OH,  $OR^3$ ,  $SR^3$ ,  $NR^3R^4$ ,  $COOR^3$ ,  $C_1$ - $C_6$ -Alkyl,  $C_2$ - $C_6$ -Alkenyl und  $C_2$ - $C_6$ -Alkynyl, wobei in den Substituenten  $C_1$ - $C_6$ -Alkyl und  $C_2$ - $C_6$ -Alkenyl gegebenenfalls ein oder mehrere Wasserstoffatome durch F oder  $OR^3$  ersetzt sein können;

$R^3$  und  $R^4$  gleich oder verschieden Wasserstoff oder ein Rest ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus  $C_1$ - $C_6$ -Alkyl und  $C_3$ - $C_6$ -Cycloalkyl, in dem gegebenenfalls ein oder mehrere Wasserstoffatome durch F ersetzt sein können;

$X^1$ ,  $X^2$ ,  $X^3$  und  $X^4$

gleich oder verschieden, eine Brücke ausgewählt aus der Gruppe -  
 $(CH_2)_n$ -,  $-(CH_2)_nO$ -,  $-(CH_2)_nS$ -,  $-(CH_2)_nNR^3$ - und  $-(CH_2)_nN^+R^3R^4$ - mit  $n=1$   
 oder 2;

5

A

ein Rest ausgewählt aus der Gruppe  $C_2$ - $C_{16}$ -Alkylen und  $C_2$ - $C_{16}$ -  
 Alkenylen, in dem gegebenenfalls ein oder mehrere Wasserstoffatome  
 durch einen oder mehrere Reste ausgewählt aus der Gruppe F,  $R^3$ ,  
 $OR^3$  und  $COOR^3$  ersetzt sein können,  
 $C_2$ - $C_{16}$ -Alkinylen, oder

10

A

$-(CH_2)_lD-(CH_2)_m$ -, wobei in den Alkylengruppen  $-(CH_2)_l$ - und  $-(CH_2)_m$ -  
 ein oder zwei Wasserstoffatome gegebenenfalls durch  $C_1$ - $C_6$ -Alkyl  
 ersetzt sein können und wobei

15

D Aryl oder  $C_3$ - $C_{10}$ -Cycloalkyl, in dem gegebenenfalls ein oder  
 mehrere Wasserstoffatome durch einen oder mehrere Reste  
 ausgewählt aus der Gruppe F,  $R^3$  und  $OR^3$  ersetzt sein können  
 und l und m, gleich oder verschieden 0, 1, 2, 3 oder 4, oder

D  $-O$ -,  $-S$ - oder  $-NR^3$ -

20

und l und m, gleich oder verschieden 2, 3 oder 4;

oder

A

$-G^1-(CH_2)_r-G^2$ -, falls  $X^2$  oder  $X^3$   $-(CH_2)_n$ - bedeuten, auch  
 $-E^1-(CH_2)_r-G^1$ - oder  $-E^1-(CH_2)_r-E^2$ -,

25

wobei

r eine Zahl 0, 1, 2, 3, 4, 5 oder 6,

$G^1$  und  $G^2$  gleich oder verschieden eine Einfachbindung oder  $C_3$ - $C_{10}$ -  
 Cycloalkyl bedeuten, im Falle von  $r=0$  oder  $r=1$   $G^1$  und  $G^2$  aber  
 nicht gleichzeitig für eine Einfachbindung stehen können;

30

$E^1$  und  $E^2$  gleich oder verschieden  $C_3$ - $C_{10}$ -aza-Cycloalkyl, das ein  
 oder zwei Stickstoffatome enthält, wobei mindestens ein N-Atom an  
 $X^2$  oder  $X^3 = (CH_2)_n$  gebunden ist,

bedeuten, gegebenenfalls in Form ihrer Racemate, ihrer Enantiomere, ihrer  
 Diastereomere, Tautomere und ihrer Gemische, sowie gegebenenfalls ihrer

35 pharmakologisch unbedenklichen Säureadditionssalze.



2) Verbindungen der allgemeinen Formel (I) gemäß Anspruch 1, worin

B<sup>1</sup> und B<sup>2</sup> gleich oder verschieden -C(=NR<sup>1</sup>)-NR<sup>1</sup>H, -CH<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>, -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>NH<sub>2</sub> oder -NH-C(=NH)-NH<sub>2</sub>;

5 R<sup>1</sup> und R<sup>1</sup> gleich oder verschieden Wasserstoff, OH, -COR<sup>2</sup> oder -COOR<sup>2</sup>;

R<sup>2</sup> Wasserstoff, C<sub>1</sub>-C<sub>14</sub>-Alkyl, Aryl oder Aryl-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkyl;

Ar<sup>1</sup>, Ar<sup>2</sup>, Ar<sup>3</sup>, Ar<sup>4</sup> und Aryl

10 gleich oder verschieden,

C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>-Aryl- das gegebenenfalls ein- bis vierfach substituiert sein kann durch einen oder mehrere Reste ausgewählt aus der Gruppe C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>-Cycloalkyl, F, Cl, Br, J, OH, OR<sup>3</sup>, NR<sup>3</sup>R<sup>4</sup>, COOR<sub>3</sub>, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkyl, C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>-Alkenyl und C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>-Alkynyl, wobei in den Substituenten C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkyl und C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>-Alkenyl gegebenenfalls ein oder mehrere

15 Wasserstoffatome durch F ersetzt sein können, oder ein 5-10-gliedriger mono- oder bicyclischer Heteroarylring, in dem bis zu drei C-Atome durch ein oder mehrere Heteroatome ausgewählt aus der Gruppe Sauerstoff, Stickstoff und Schwefel ersetzt sein können und der gegebenenfalls ein- bis vierfach substituiert sein kann durch einen oder mehrere Reste ausgewählt aus der Gruppe F, OR<sup>3</sup>, COOR<sup>3</sup> oder C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkyl, wobei im Substituenten C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkyl gegebenenfalls ein oder mehrere Wasserstoffatome durch F ersetzt sein können;

25

R<sup>3</sup> und R<sup>4</sup> gleich oder verschieden Wasserstoff oder ein Rest ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkyl und C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>-Cycloalkyl, in dem gegebenenfalls ein oder mehrere Wasserstoffatome durch F ersetzt sein können;

30

X<sup>1</sup>, X<sup>2</sup>, X<sup>3</sup> und X<sup>4</sup>

gleich oder verschieden, eine Brücke ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-, -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>O-, -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>S-, -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>NR<sup>3</sup>- und -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>N<sup>+</sup>R<sup>3</sup>R<sup>4</sup>- mit n=1 oder 2;

35

A

ein Rest ausgewählt aus der Gruppe C<sub>2</sub>-C<sub>14</sub>-Alkylen und C<sub>2</sub>-C<sub>10</sub>-Alkenylen, in dem gegebenenfalls ein oder mehrere Wasserstoffatome durch einen oder mehrere Reste ausgewählt aus der Gruppe F, R<sup>3</sup>, OR<sup>3</sup> und COOR<sup>3</sup> ersetzt sein können, C<sub>2</sub>-C<sub>10</sub>-Alkynylen, oder

A  $-(CH_2)_r-D-(CH_2)_m-$ , wobei in den Alkylengruppen  $-(CH_2)_r-$  und  $-(CH_2)_m-$  ein oder zwei Wasserstoffatome gegebenenfalls durch  $C_1$ - $C_6$ -Alkyl ersetzt sein können und wobei

D Aryl oder  $C_3$ - $C_8$ -Cycloalkyl, in dem gegebenenfalls ein oder mehrere Wasserstoffatome durch einen oder mehrere Reste ausgewählt aus der Gruppe F,  $R^3$  und  $OR^3$  ersetzt sein können und l und m, gleich oder verschieden 0, 1, 2, 3 oder 4, oder

D  $-O-$ ,  $-S-$  oder  $-NR^3-$

und l und m, gleich oder verschieden 2, 3 oder 4;

oder

A  $-G^1-(CH_2)_r-G^2-$ ,

falls  $X^2$  oder  $X^3$   $-(CH_2)_n-$  bedeuten auch

$-E^1-(CH_2)_r-G^1-$  oder  $-E^1-(CH_2)_r-E^2-$ ;

wobei

r eine Zahl 0, 1, 2, 3, 4, 5 oder 6,

$G^1$  und  $G^2$  gleich oder verschieden eine Einfachbindung oder  $C_3$ - $C_8$ -Cycloalkyl bedeuten, im Falle von  $r=0$  oder  $r=1$   $G^1$  und  $G^2$  aber nicht gleichzeitig für eine Einfachbindung stehen können;

$E^1$  und  $E^2$  gleich oder verschieden  $C_3$ - $C_8$ -aza-Cycloalkyl, das ein oder zwei Stickstoffatome enthält, wobei mindestens ein N-Atom an  $X^2$  oder  $X^3 = (CH_2)_n$  gebunden ist,

bedeuten, gegebenenfalls in Form ihrer Racemate, ihrer Enantiomere, ihrer Diastereomere, Tautomere und ihrer Gemische, sowie gegebenenfalls ihrer pharmakologisch unbedenklichen Säureadditionssalze.

3) Verbindungen der allgemeinen Formel (I) gemäß einem der Ansprüche 1 oder 2, worin

$B^1$  und  $B^2$  gleich oder verschieden  $-C(=NR^1)-NR^1H$ ,  $-CH_2NH_2$ ,  $-CH_2CH_2NH_2$  oder  $-NH-C(=NH)-NH_2$ ;

$R^1$  und  $R^1$  gleich oder verschieden Wasserstoff, OH,  $-COR^2$  oder  $-COOR^2$ ;

$R^2$  Wasserstoff,  $C_1$ - $C_{10}$ -Alkyl oder Aryl- $C_1$ - $C_4$ -Alkyl;

Ar<sup>1</sup>, Ar<sup>2</sup>, Ar<sup>3</sup>, Ar<sup>4</sup> und Aryl

gleich oder verschieden,  
Phenyl oder Naphthyl, die gegebenenfalls ein-, zwei- oder dreifach  
substituiert sein können durch einen oder mehrere Reste ausgewählt  
aus der Gruppe F, OR<sup>3</sup>, NR<sup>3</sup>R<sup>4</sup>, COOR<sup>3</sup> oder C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkyl, wobei im  
Substituenten C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkyl gegebenenfalls ein oder mehrere  
Wasserstoffatome durch F oder OR<sup>3</sup> ersetzt sein können;

R<sup>3</sup> und R<sup>4</sup>

gleich oder verschieden Wasserstoff oder ein Rest ausgewählt aus der  
Gruppe bestehend aus Cyclopropyl, Cyclopentyl, Cyclohexyl und C<sub>1</sub>-  
C<sub>4</sub>-Alkyl, in dem gegebenenfalls ein oder mehrere Wasserstoffatome  
durch F ersetzt sein können;

X<sup>1</sup>, X<sup>2</sup>, X<sup>3</sup> und X<sup>4</sup>

gleich oder verschieden, eine Brücke ausgewählt aus der Gruppe  
bestehend aus -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-, -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>O-, -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>S-, -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>NR<sup>3</sup>- und  
-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>N<sup>+</sup>R<sup>3</sup>R<sup>4</sup>- mit n=1 oder 2;

A

C<sub>2</sub>-C<sub>12</sub>-Alkylen, in dem gegebenenfalls ein oder mehrere  
Wasserstoffatome durch einen oder mehrere Reste ausgewählt aus der  
Gruppe F, OR<sup>3</sup> und COOR<sup>3</sup> ersetzt sein können, oder

A

-(CH<sub>2</sub>)<sub>l</sub>-D-(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>-, wobei in den Alkylengruppen -(CH<sub>2</sub>)<sub>l</sub>- und -(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>-  
ein oder zwei Wasserstoffatome gegebenenfalls durch eine C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-  
Gruppe ersetzt sein können und wobei

D ein Rest ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus Phenyl,  
Cyclopentyl und Cyclohexyl, in dem gegebenenfalls ein oder  
mehrere Wasserstoffatome durch einen oder mehrere Reste  
ausgewählt aus der Gruppe F, R<sup>3</sup> und OR<sup>3</sup> ersetzt sein können  
und l und m, gleich oder verschieden 0, 1, 2, 3 oder 4 bedeuten,  
oder

D -O- oder -NR<sup>3</sup>-

und l und m, gleich oder verschieden 2, 3 oder 4;

oder

A  $-G^1-(CH_2)_r-G^2-$ ,  
falls  $X^2$  oder  $X^3$   $-(CH_2)_n-$  bedeuten auch  
 $-E^1-(CH_2)_r-G^1-$  oder  $-E^1-(CH_2)_r-E^2-$ ,  
wobei

5  $r$  eine Zahl 0, 1, 2, 3 oder 4,

$G^1$  und  $G^2$  gleich oder verschieden eine Einfachbindung, Cyclopentyl, Cyclohexyl oder Cycloheptyl bedeuten, im Falle von  $r=0$  oder  $r=1$   $G^1$  und  $G^2$  aber nicht gleichzeitig für eine Einfachbindung stehen können;

10  $E^1$  und  $E^2$  gleich oder verschieden ein Rest ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus Pyrrolidin, Imidazolidin, Piperidin und Piperazin, wobei mindestens ein N-Atom an  $X^2$  oder  $X^3 = (CH_2)_n$  gebunden ist, bedeuten, gegebenenfalls in Form ihrer Racemate, ihrer Enantiomere, ihrer Diastereomere, Tautomere und ihrer Gemische, sowie gegebenenfalls ihrer  
15 pharmakologisch unbedenklichen Säureadditionssalze.

4) Verbindungen der allgemeinen Formel (I) gemäß einem der Ansprüche 1, 2 oder 3, worin

20  $B^1$  und  $B^2$  gleich oder verschieden  $-C(=NR^1)-NR^{1'}H$ ,  $-CH_2NH_2$ ,  $-CH_2CH_2NH_2$  oder  $-NH-C(=NH)-NH_2$ ;

$R^1$  und  $R^{1'}$  gleich oder verschieden Wasserstoff, OH,  $-COR^2$  oder  $-COOR^2$ ,

25  $R^2$  Wasserstoff,  $C_1$ - $C_6$ -Alkyl oder Benzyl;

$Ar^1$ ,  $Ar^2$ ,  $Ar^3$  und  $Ar^4$  gleich oder verschieden,

Phenyl, das gegebenenfalls ein-, zwei- oder dreifach substituiert sein kann durch einen oder mehrere Reste ausgewählt aus der Gruppe F,  $OR^3$ ,  $NR^3R^4$ ,  $COOR^3$  oder  $C_1$ - $C_4$ -Alkyl, wobei im Substituenten  $C_1$ - $C_4$ -Alkyl gegebenenfalls ein oder mehrere Wasserstoffatome durch F ersetzt sein können;  
30

$R^3$  und  $R^4$  gleich oder verschieden Wasserstoff oder ein Rest ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus Cyclopropyl, Cyclopentyl, Cyclohexyl und  $C_1$ - $C_4$ -Alkyl, in dem gegebenenfalls ein oder mehrere Wasserstoffatome durch F ersetzt sein können;  
35

$X^1$ ,  $X^2$ ,  $X^3$  und  $X^4$

gleich oder verschieden, eine Brücke ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus  $-(CH_2)_n-$ ,  $-(CH_2)_nO-$ ,  $-(CH_2)_nS-$ ,  $-(CH_2)_nNR^3-$  und  $-(CH_2)_nN^+R^3R^4-$  mit  $n=1$  oder  $2$ ;

5

A

$C_2$ - $C_{12}$ -Alkylen, in dem gegebenenfalls ein oder mehrere Wasserstoffatome durch einen oder mehrere Reste ausgewählt aus der Gruppe F,  $OR^3$  und  $COOR^3$  ersetzt sein können, oder

10 A

$-(CH_2)_l-D-(CH_2)_m-$ , wobei in den Alkylengruppen  $-(CH_2)_l-$  und  $-(CH_2)_m-$  ein oder zwei Wasserstoffatome gegebenenfalls durch eine Methyl-Gruppe ersetzt sein können und wobei

D ein Rest ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus Phenyl und Cyclohexyl, in dem gegebenenfalls ein oder mehrere

15

Wasserstoffatome durch einen oder mehrere Reste ausgewählt aus der Gruppe F,  $R^3$  und  $OR^3$  ersetzt sein können

und l und m, gleich oder verschieden 0, 1, 2 oder 3 bedeuten, oder

D für -O- und l und m, gleich oder verschieden für 2 oder 3 stehen;

20

oder

A

$-G^1-(CH_2)_r-G^2-$ ,

falls  $X^2$  oder  $X^3$   $-(CH_2)_n-$  bedeuten auch

$-E^1-(CH_2)_r-G^1-$  oder  $-E^1-(CH_2)_r-E^2-$ ,

25

wobei

r eine Zahl 0, 1, 2 oder 3,

$G^1$  und  $G^2$  gleich oder verschieden eine Einfachbindung, Cyclopentyl oder Cyclohexyl bedeuten, im Falle von  $r=0$  oder  $r=1$   $G^1$  und  $G^2$  aber nicht gleichzeitig für eine Einfachbindung stehen können;

30

$E^1$  und  $E^2$  gleich oder verschieden Piperidin oder Piperazin, wobei mindestens ein N-Atom an  $X^2$  oder  $X^3 = (CH_2)_n$  gebunden ist,

bedeuten, gegebenenfalls in Form ihrer Racemate, ihrer Enantiomere, ihrer Diastereomere, Tautomere und ihrer Gemische, sowie gegebenenfalls ihrer pharmakologisch unbedenklichen Säureadditionssalze.

35

5) Verbindungen der allgemeinen Formel (I) gemäß einem der Ansprüche 1 bis 4, worin

B<sup>1</sup> und B<sup>2</sup> gleich oder verschieden -C(=NR<sup>1</sup>)-NH<sub>2</sub>, -CH<sub>2</sub>NH<sub>2</sub> oder -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>,

5 R<sup>1</sup> Wasserstoff, OH, -COR<sup>2</sup> oder -COOR<sup>2</sup>,

R<sup>2</sup> Wasserstoff, Methyl, Ethyl, Propyl, Butyl, Pentyl, Hexyl oder Benzyl;

Ar<sup>1</sup>, Ar<sup>2</sup>, Ar<sup>3</sup> und Ar<sup>4</sup> Phenyl;

10

X<sup>1</sup>, X<sup>2</sup>, X<sup>3</sup> und X<sup>4</sup> gleich oder verschieden, eine Brücke ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-, -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>O-, -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>NH-, -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>NMe-, -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>NEt-, -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>NProp-, -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>NCyclopropy-, -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>NBu- und -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>N<sup>+</sup>(Me)<sub>2</sub>- mit n=1;

15

A C<sub>2</sub>-C<sub>12</sub>-Alkylen, das gegebenenfalls durch einen Rest ausgewählt aus der Gruppe OH, COOH und COOMe substituiert sein kann, oder

20

-(CH<sub>2</sub>)<sub>l</sub>-D-(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>-, wobei in den Alkylengruppen -(CH<sub>2</sub>)<sub>l</sub>- und -(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>- ein oder zwei Wasserstoffatome gegebenenfalls durch Methyl ersetzt sein können und wobei

D Phenyl oder Cyclohexyl, das gegebenenfalls durch Methyl substituiert sein kann und l und m, gleich oder verschieden 0, 1, 2 oder 3 bedeuten,

25

oder

D für -O- und l und m, gleich oder verschieden für 2 oder 3 stehen;

oder

A

-G<sup>1</sup>-(CH<sub>2</sub>)<sub>r</sub>-G<sup>2</sup>-,

30

falls X<sup>2</sup> oder X<sup>3</sup> -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>- bedeuten auch

-E<sup>1</sup>-(CH<sub>2</sub>)<sub>r</sub>-G<sup>1</sup>- oder -E<sup>1</sup>-(CH<sub>2</sub>)<sub>r</sub>-E<sup>2</sup>-,

wobei

r eine Zahl 0, 1, 2 oder 3,

35

G<sup>1</sup> und G<sup>2</sup> gleich oder verschieden eine Einfachbindung oder Cyclohexyl bedeuten, im Falle von r=0 oder r=1 G<sup>1</sup> und G<sup>2</sup> aber nicht gleichzeitig für eine Einfachbindung stehen können;

E<sup>1</sup> und E<sup>2</sup> gleich oder verschieden Piperidin oder Piperazin, wobei mindestens ein N-Atom an X<sup>2</sup> oder X<sup>3</sup> = (CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub> gebunden ist,

bedeuten, gegebenenfalls in Form ihrer Racemate, ihrer Enantiomere, ihrer Diastereomere, Tautomere und ihrer Gemische, sowie gegebenenfalls ihrer pharmakologisch unbedenklichen Säureadditionssalze.

- 5 6) Verbindungen der allgemeinen Formel (I) gemäß einem der Ansprüche 1 bis 5, worin

$-X^1-$   $-O-(CH_2)_n-$ ,  $-S-(CH_2)_n-$  oder  $-NR^3-(CH_2)_n-$ ; und

$-X^4-$   $-(CH_2)_n-O-$ ,  $-(CH_2)_n-S-$  oder  $-(CH_2)_n-NR^3-$ ,  
mit  $n=1$  oder  $2$  bedeuten.

10

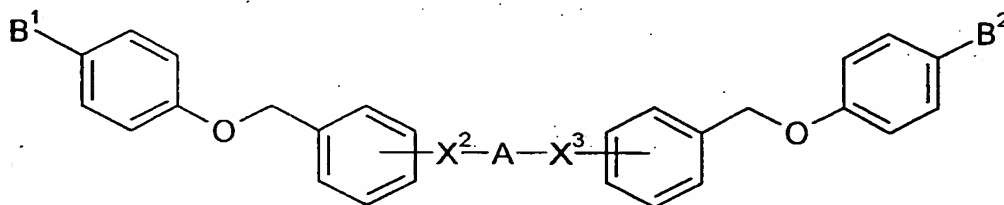
- 7) Verbindungen der allgemeinen Formel (I) gemäß einem der Ansprüche 1 bis 6, worin

$-X^1-$   $-O-CH_2-$ ; und

$-X^4-$   $-CH_2-O-$ .

15 bedeuten.

- 8) Verbindungen der allgemeinen Formel (IA)



( IA )

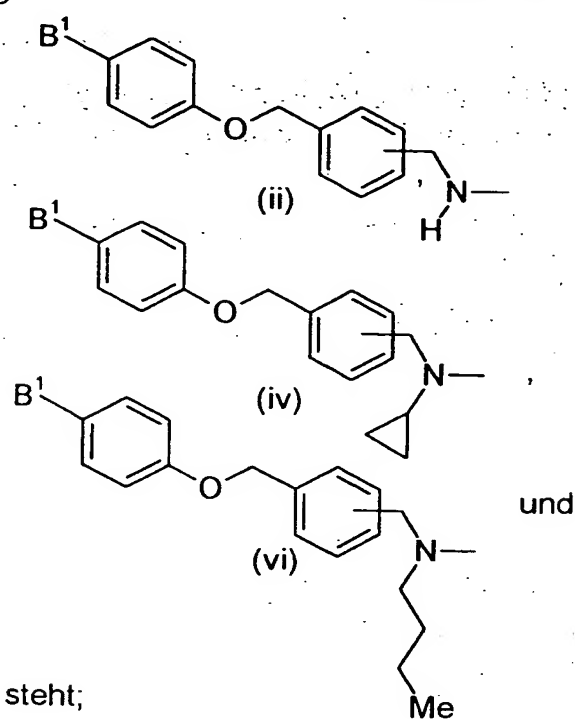
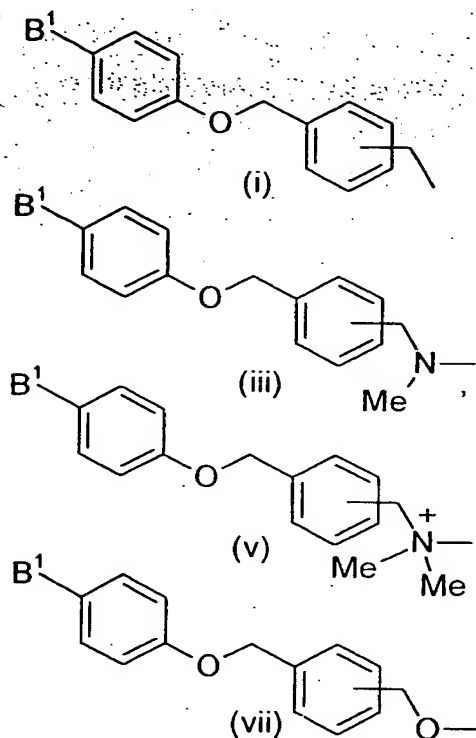
- 20 worin  $B^1$ ,  $B^2$ ,  $A$ ,  $X^2$  und  $X^3$  die in den Ansprüchen 1 bis 5 angegebenen Bedeutungen aufweisen, gegebenenfalls in Form ihrer Racemate, ihrer Enantiomere, ihrer Diastereomere, Tautomere und ihrer Gemische, sowie gegebenenfalls ihrer pharmakologisch unbedenklichen Säureadditionssalze.

- 25 9) Verbindungen der allgemeinen Formel (I) oder (IA) gemäß einem der Ansprüche 1 bis 8,

worin

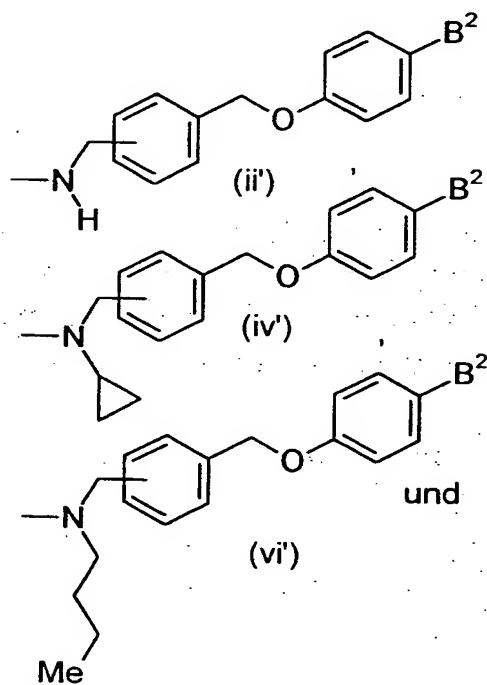
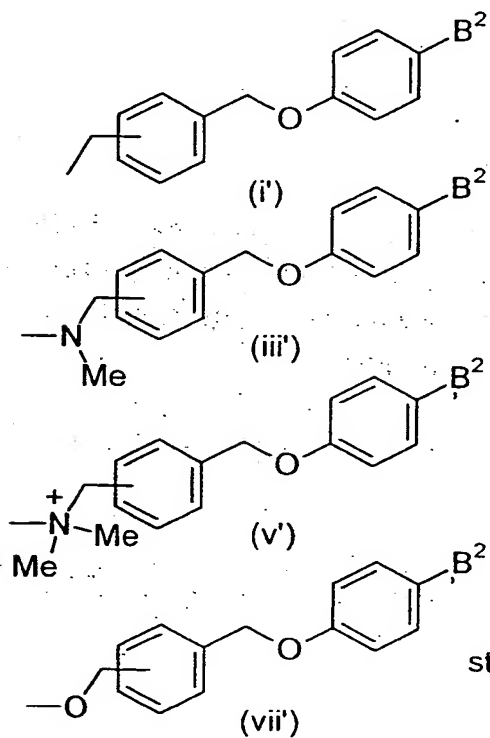
die Gruppierung  $B^1-Ar^1-X^1-Ar^2-X^2-$  für einen Rest ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus

30



die Gruppierung  $-X^3-Ar^3-X^4-Ar^4-B^2$  für einen Rest ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus

5



wobei

$B^1$  und  $B^2$  gleich oder verschieden  $-C(=NR^1)-NR^{1'}H$ ,  $-CH_2NH_2$ ,  $-CH_2CH_2NH_2$  oder

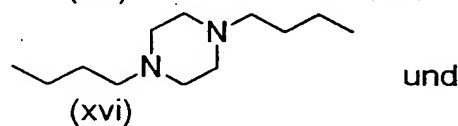
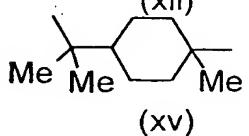
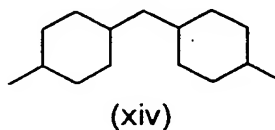
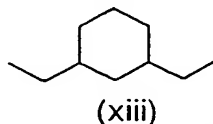
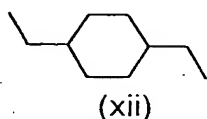
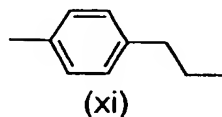
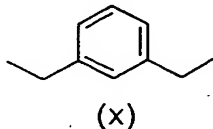
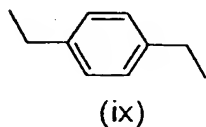


$-\text{NH}-\text{C}(=\text{NH})-\text{NH}_2$ ;

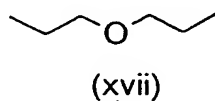
$\text{R}^1$  und  $\text{R}^{1'}$  gleich oder verschieden Wasserstoff oder OH;

5 A für einen verbrückenden Rest steht, der ausgewählt ist aus der Gruppe bestehend aus

(viii)  $\text{C}_4\text{-C}_{10}$ -Alkylen, das gegebenenfalls durch COOH substituiert sein kann,



und

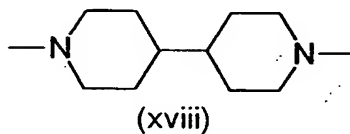


10

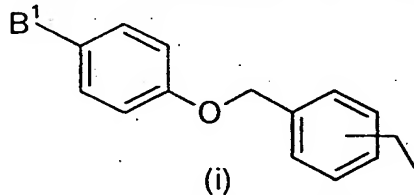
oder

A

ferner

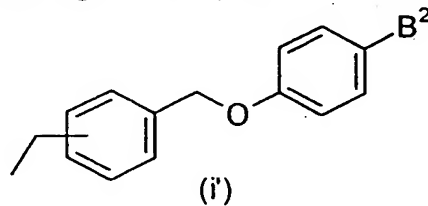


bedeutet, wenn die Gruppierung  $\text{B}^1\text{-Ar}^1\text{-X}^1\text{-Ar}^2\text{-X}^2$  für die Gruppe



15

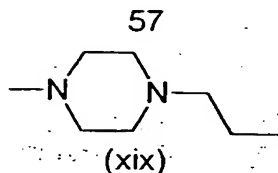
und die Gruppierung  $\text{-X}^3\text{-Ar}^3\text{-X}^4\text{-Ar}^4\text{-B}^2$  für den Rest



steht, oder

A

ferner



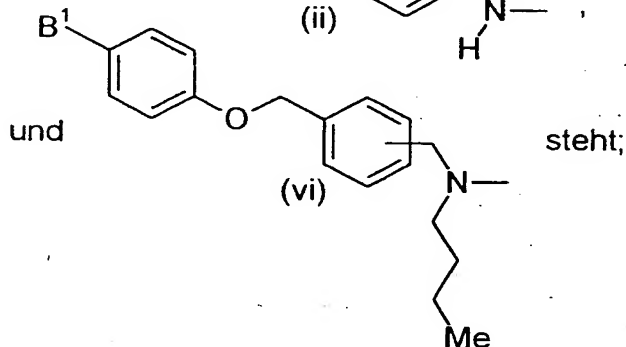
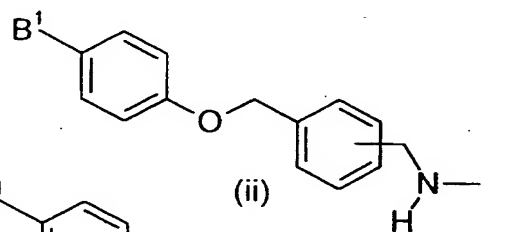
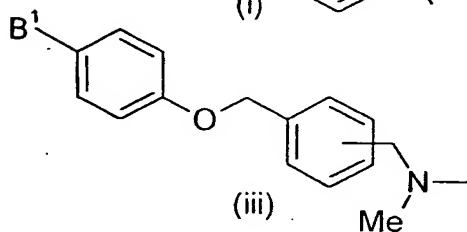
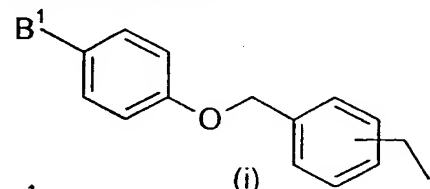
sein kann, wenn die Gruppierung der beiden Reste  $B^1-Ar^1-X^1-Ar^2-X^2-$  und  $-X^3-Ar^3-X^4-Ar^4-B^2$  für den Rest (i) bzw. (i') steht, die direkt an den Piperazin-Stickstoff der Gruppe A angebunden ist,

- 5 bedeuten, gegebenenfalls in Form ihrer Racemate, ihrer Enantiomere, ihrer Diastereomere, Tautomere und ihrer Gemische, sowie gegebenenfalls ihrer pharmakologisch unbedenklichen Säureadditionssalze.

- 10 10) Verbindungen der allgemeinen Formel (I) oder (IA) gemäß einem der Ansprüche 1 bis 9,

worin

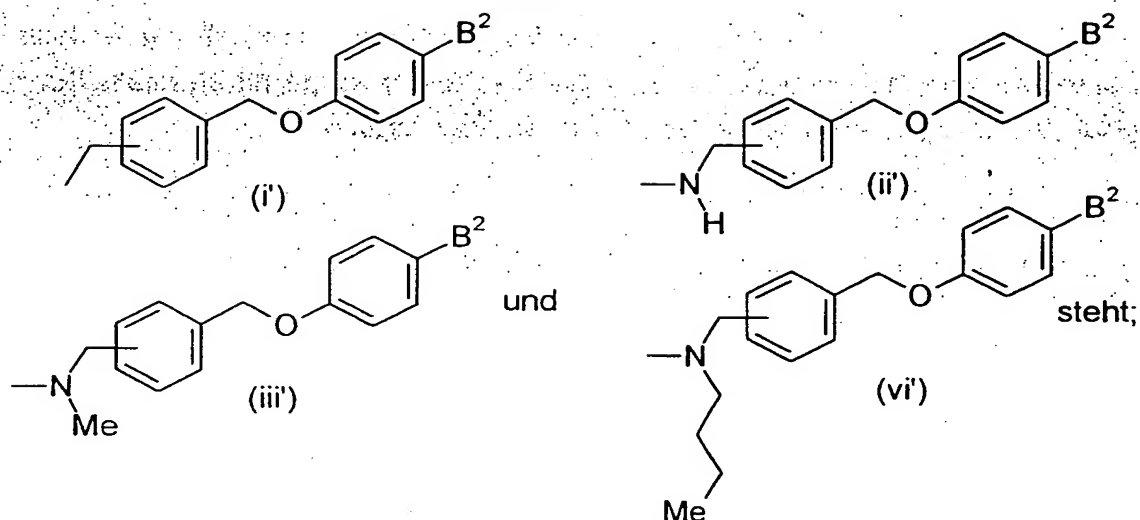
die Gruppierung  $B^1-Ar^1-X^1-Ar^2-X^2-$  für einen Rest ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus



15

die Gruppierung  $-X^3-Ar^3-X^4-Ar^4-B^2$  für einen Rest ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus

58

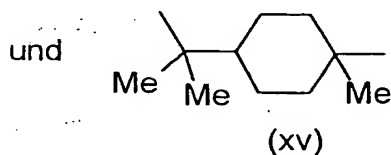
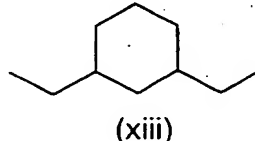
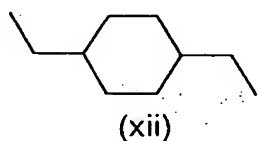
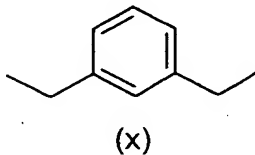
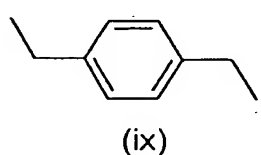


wobei

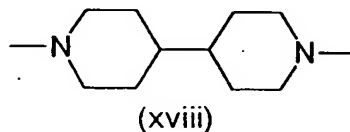
$B^1$  und  $B^2$  gleich oder verschieden  $-C(=NR^1)-NR^{1'}H$  oder  $-CH_2NH_2$ ,

5  $R^1$  und  $R^{1'}$  gleich oder verschieden Wasserstoff oder  $OH$ ;

A für einen verbrückenden Rest steht, der ausgewählt ist aus der Gruppe bestehend aus  
(viii)  $C_4$ - $C_{10}$ -Alkylen,



oder  
A ferner

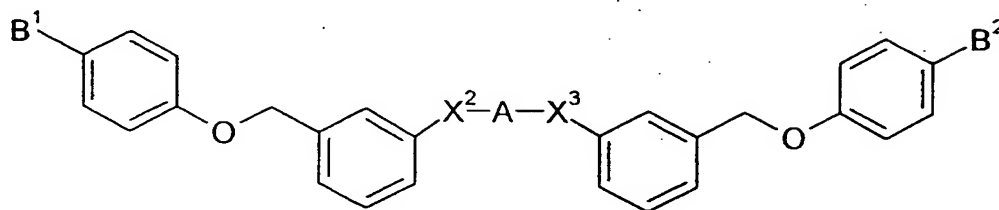


bedeutet, wenn die Gruppierung  $B^1-Ar^1-X^1-Ar^2-X^2$  für die Gruppe (i) und die Gruppierung  $-X^3-Ar^3-X^4-Ar^4-B^2$  für den Rest (i') steht,

bedeuten, gegebenenfalls in Form ihrer Racemate, ihrer Enantiomere, ihrer Diastereomere, Tautomere und ihrer Gemische, sowie gegebenenfalls ihrer pharmakologisch unbedenklichen Säureadditionssalze.

5

11) Verbindungen der allgemeinen Formel (IA1)

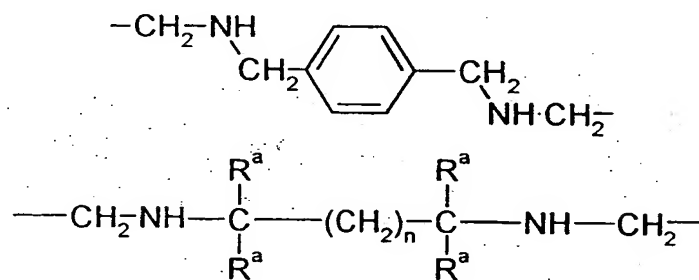


( IA1 )

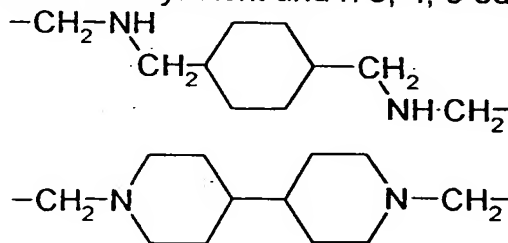
worin B¹, B², A, X² und X³ die in den Ansprüchen 1 bis 5 sowie 8 bis 10

angegebenen Bedeutungen aufweisen, gegebenenfalls in Form ihrer Racemate, ihrer Enantiomere, ihrer Diastereomere, Tautomere und ihrer Gemische, sowie gegebenenfalls ihrer pharmakologisch unbedenklichen Säureadditionssalze.

12) Verbindungen der allgemeinen Formel (I), (IA) oder (IA1) nach einem der Ansprüche 1 bis 11, worin  
-X²-A-X³- eine Gruppe ausgewählt aus den Formeln

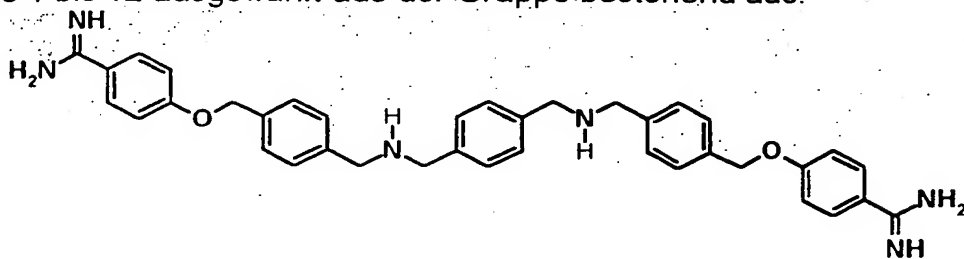


worin Ra für Wasserstoff oder Methyl steht und n 3, 4, 5 oder 6 ist,

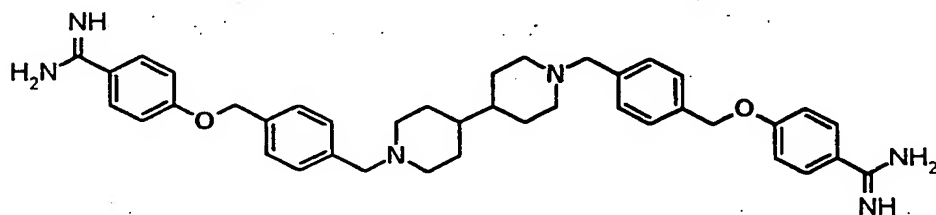
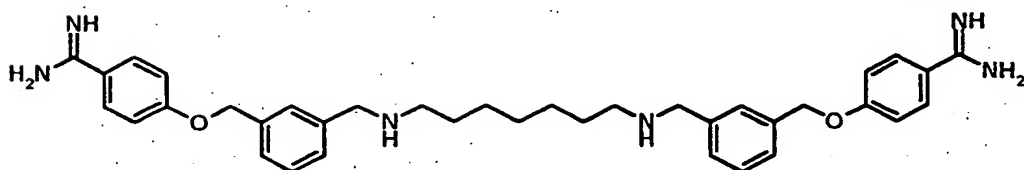
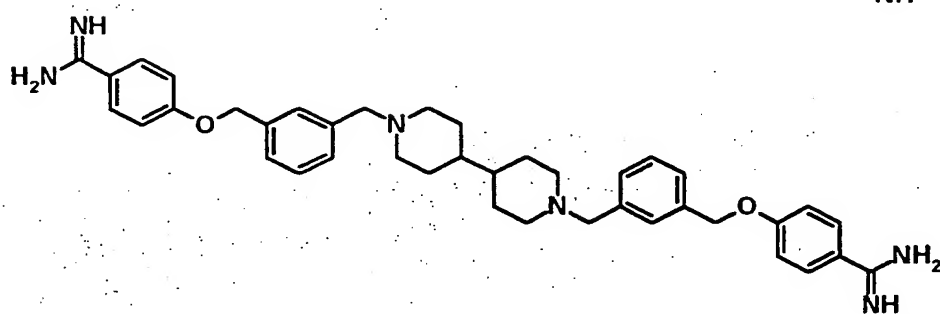
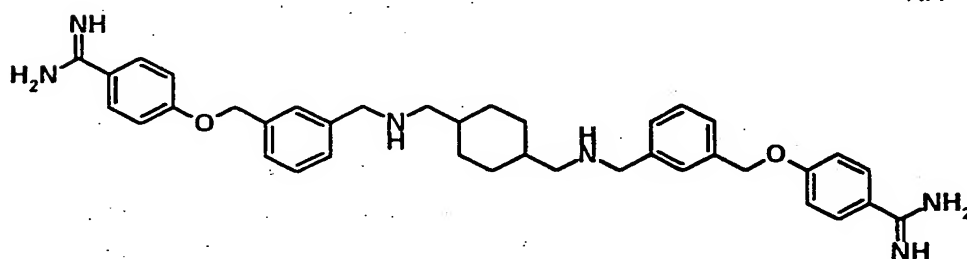
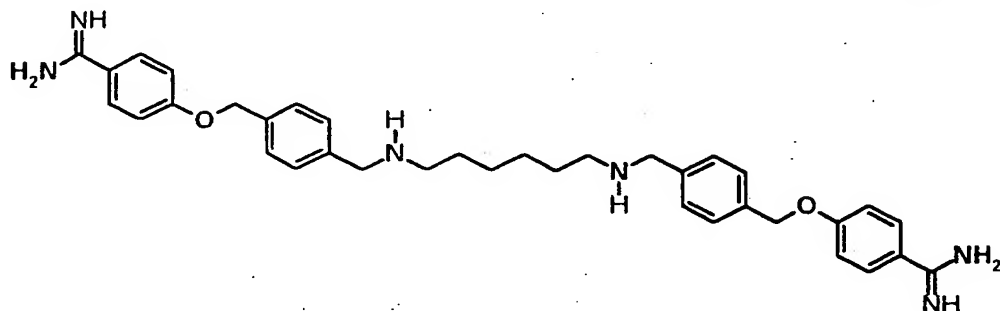


bedeutet.

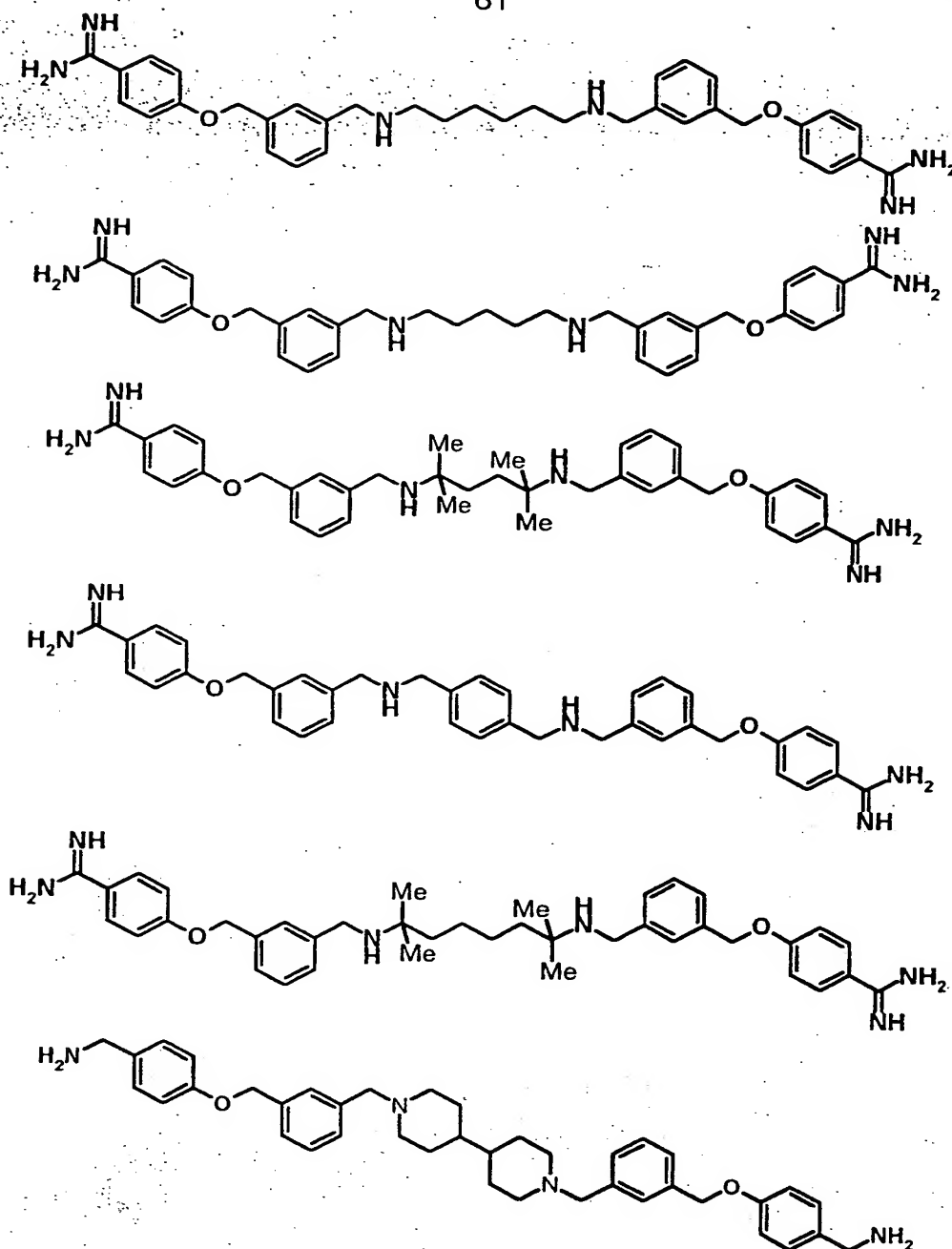
13. Verbindungen der allgemeinen Formel (I), (IA) oder (IA1) nach einem der Ansprüche 1 bis 12 ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus:



5



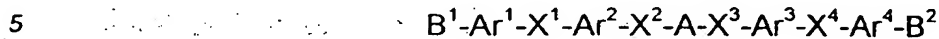
10



5

- 14) Verwendung von Verbindungen der allgemeinen Formel (I), (IA) oder (IA1)  
 10 gemäß einem der Ansprüche 1-13 zur Herstellung eines Arzneimittels zur Vorbeugung und/oder Behandlung von Krankheiten, in denen Tryptase-Inhibitoren einen therapeutischen Nutzen entfalten können.
- 15) Pharmazeutische Zusammensetzung gekennzeichnet durch einen Gehalt einer  
 15 oder mehr Verbindungen gemäß einem der Ansprüche 1-13.

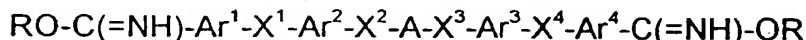
## 16) Verfahren zur Herstellung der Verbindungen der allgemeinen Formel (I)



(I)

in denen  $B^1$  und  $B^2$   $-C(=NH)-NH_2$  bedeuten und die Gruppen  $Ar^1$ ,  $X^1$ ,  $Ar^2$ ,  $X^2$ ,  $A$ ,  $X^3$ ,  $Ar^3$ ,  $X^4$  und  $Ar^4$  die in den Ansprüchen 1-13 genannten Bedeutungen aufweisen können, dadurch gekennzeichnet,

10 (a) daß man Imidoester der allgemeinen Formel (II)

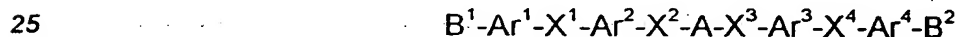


(II)

in denen R für  $C_1-C_6$ -Alkyl steht und die Gruppen  $Ar^1$ ,  $X^1$ ,  $Ar^2$ ,  $X^2$ ,  $A$ ,  $X^3$ ,  $Ar^3$ ,  $X^4$  und  $Ar^4$  die in den Ansprüchen 1-13 genannten Bedeutungen aufweisen können, mit Ammoniak umgesetzt; oder

(b) daß man Verbindungen der allgemeinen Formel (I) in denen  $B^1$  und  $B^2$   $-C(=NOH)-NH_2$  und die Gruppen  $Ar^1$ ,  $X^1$ ,  $Ar^2$ ,  $X^2$ ,  $A$ ,  $X^3$ ,  $Ar^3$ ,  $X^4$  und  $Ar^4$  die in den Ansprüchen 1-13 genannten Bedeutungen aufweisen können, reduziert.

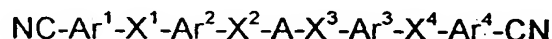
## 17) Verfahren zur Herstellung von Verbindungen der allgemeinen Formel (I)



(I)

in denen  $B^1$  und  $B^2$   $-C(=NOH)-NH_2$  bedeuten und die Gruppen  $Ar^1$ ,  $X^1$ ,  $Ar^2$ ,  $X^2$ ,  $A$ ,  $X^3$ ,  $Ar^3$ ,  $X^4$  und  $Ar^4$  die in den Ansprüchen 1-13 genannten Bedeutungen aufweisen können, dadurch gekennzeichnet,

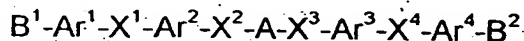
30 daß Verbindungen der allgemeinen Formel (III)



(III)

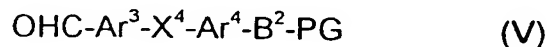
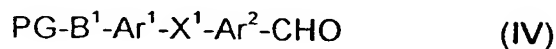
35 in denen die Gruppen  $Ar^1$ ,  $X^1$ ,  $Ar^2$ ,  $X^2$ ,  $A$ ,  $X^3$ ,  $Ar^3$ ,  $X^4$  und  $Ar^4$  die in den Ansprüchen 1-13 genannten Bedeutungen aufweisen können, mit Hydroxylamin behandelt werden.

## 18) Verfahren zur Herstellung der Verbindungen der allgemeinen Formel (I)

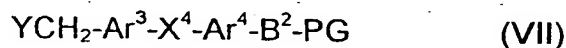
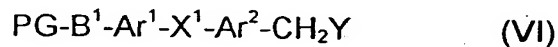


(I)

- 5 (a) in denen  $B^1$  und  $B^2$  und die Gruppen  $Ar^1$ ,  $X^1$ ,  $Ar^2$ ,  $X^2$ ,  $A$ ,  $X^3$ ,  $Ar^3$ ,  $X^4$  und  $Ar^4$  die in den Ansprüchen 1-13 genannten Bedeutungen haben können, dadurch gekennzeichnet, daß man Verbindungen der allgemeinen Formeln (IV) und (V)

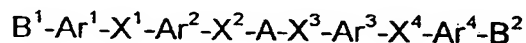


- 10 in denen PG eine zum Schutz von Aminen geeignete Schutzgruppe darstellen kann, mit einem Diamin unter anschließender Reduktion der dadurch gebildeten C=N-Doppelbindungen umgesetzt und abschließend die Schutzgruppen PG auf üblichem Wege abspaltet; oder
- 15 (b) daß man Verbindungen der allgemeinen Formel (VI) und (VII)



- 20 in denen PG jeweils unabhängig voneinander eine zum Schutz von Aminen geeignete Schutzgruppe darstellen kann, und Y jeweils unabhängig voneinander für einen Rest ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus Fluor, Chlor, Brom, Jod, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkyl und Arylsulfonat steht, mit einem Diamin oder einem Dialkohol umgesetzt und abschließend die Schutzgruppen PG auf üblichem Wege abspaltet.

- 30 19) Verfahren zur Herstellung der Verbindungen der allgemeinen Formel (I)

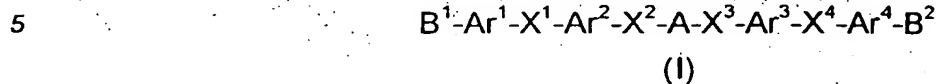


(I)

- 35 in denen  $B^1$  und  $B^2$  -C(=NR<sup>1</sup>)-NH<sub>2</sub> bedeuten mit R<sup>1</sup>≠H und die Gruppen  $Ar^1$ ,  $X^1$ ,  $Ar^2$ ,  $X^2$ ,  $A$ ,  $X^3$ ,  $Ar^3$ ,  $X^4$  und  $Ar^4$  die in den Ansprüchen 1-13 genannten Bedeutungen haben können, dadurch gekennzeichnet, daß man Verbindungen der allgemeinen Formel (I), in denen  $B^1$  und  $B^2$  -C(=NH)-NH<sub>2</sub> bedeuten, mit Chlorameisensäureestern oder Acylhalogeniden bzw. entsprechenden Anhydriden umsetzt.

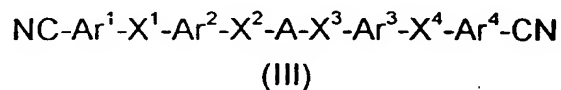


## 20) Verfahren zur Herstellung der Verbindungen der allgemeinen Formel (I)



in denen B<sup>1</sup> und B<sup>2</sup> -CH<sub>2</sub>-NH<sub>2</sub> bedeuten und die Gruppen Ar<sup>1</sup>, X<sup>1</sup>, Ar<sup>2</sup>, X<sup>2</sup>, A, X<sup>3</sup>, Ar<sup>3</sup>, X<sup>4</sup> und Ar<sup>4</sup> die in den Ansprüchen 1-13 genannten Bedeutungen haben können, dadurch gekennzeichnet,

10 daß man die entsprechenden Nitril-Verbindungen der allgemeinen Formel (III)



reduziert.

15



(12) NACH DEM VERTRAG ÜBER DIE INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES  
PATENTWESENS (PCT) VERÖFFENTLICHTE INTERNATIONALE ANMELDUNG

(19) Weltorganisation für geistiges Eigentum  
Internationales Büro



(43) Internationales Veröffentlichungsdatum  
25. Mai 2001 (25.05.2001)

PCT

(10) Internationale Veröffentlichungsnummer  
WO 01/36374 A3

(51) Internationale Patentklassifikation<sup>7</sup>: C07C 259/18.  
257/18, 217/58, 271/64, C07D 211/26, A61K 31/135,  
31/155, 31/325, A61P 37/08

Bernd [DE/DE]; Liebermannstrasse 7, 55127 Mainz  
(DE). JENNEWIEIN, Hans, Michael [DE/DE]; Idsteiner  
Strasse 14, 65193 Wiesbaden (DE). SPECK, Georg  
[DE/DE]; In der Bitz 10, 55218 Ingelheim (DE).

(21) Internationales Aktenzeichen: PCT/EP00/11216

(74) Anwalt: LAUDIEN, Dieter; Boehringer Ingelheim  
GmbH, 55216 Ingelheim am Rhein (DE).

(22) Internationales Anmeldedatum:  
14. November 2000 (14.11.2000)

(81) Bestimmungsstaaten (*national*): AE, AU, BG, BR, CA,  
CN, CZ, EE, HU, ID, IL, IN, JP, KR, LT, LV, MX, NO, NZ,  
PL, RO, SG, SI, SK, UA, US, UZ, VN, YU, ZA.

(25) Einreichungssprache: Deutsch

(26) Veröffentlichungssprache: Deutsch

(84) Bestimmungsstaaten (*regional*): curasisches Patent (AM,  
AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), europäisches Patent  
(AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU,  
MC, NL, PT, SE, TR).

(30) Angaben zur Priorität:  
199 55 476.5 18. November 1999 (18.11.1999) DE

(71) Anmelder (*für alle Bestimmungsstaaten mit Ausnahme  
von US*): BOEHRINGER INGELHEIM PHARMA KG  
[DE/DE]; 55216 Ingelheim am Rhein (DE).

Veröffentlicht:  
— mit internationalem Recherchenbericht

(72) Erfinder; und

(88) Veröffentlichungsdatum des internationalen  
Recherchenberichts: 11. April 2002

(75) Erfinder/Anmelder (*nur für US*): ANDERSKEWITZ,  
Ralf [DE/DE]; Stromberger Strasse 36c, 55411 Bingen  
(DE). BRAUN, Christine [DE/CH]; Via Fabrizio, 22,  
CH-6512 Giubiasco (CH). HAMM, Rainer [DE/DE]; In  
der Bitz 20, 55218 Ingelheim am Rhein (DE). DISSE,

Zur Erklärung der Zweibuchstaben-Codes und der anderen  
Abkürzungen wird auf die Erklärungen ("Guidance Notes on  
Codes and Abbreviations") am Anfang jeder regulären Ausgabe  
der PCT-Gazette verwiesen.

(54) Title: BIS-BASIC COMPOUNDS FOR USE AS TRYPTASE INHIBITORS, METHOD FOR PRODUCING THE SAME  
AND THEIR USE AS MEDICAMENTS

(54) Bezeichnung: BIS-BASISCHE VERBÜNDUNGEN ALS TRYPTASE-INHIBITOREN, VERFAHREN ZU DEREN  
HERSTELLUNG SOWIE DEREN VERWENDUNG ALS ARZNEIMITTEL

(57) Abstract: The invention relates to bis-basic compounds of the general formula (I): B<sup>1</sup>-Ar<sup>1</sup>-X<sup>1</sup>-Ar<sup>2</sup>-X<sup>2</sup>-A-X<sup>3</sup>-Ar<sup>3</sup>-X<sup>4</sup>-Ar<sup>4</sup>-B<sup>2</sup>,  
wherein the groups B<sup>1</sup>, B<sup>2</sup>, Ar<sup>1</sup>, Ar<sup>2</sup>, Ar<sup>3</sup>, Ar<sup>4</sup>, X<sup>1</sup>, X<sup>2</sup>, X<sup>3</sup>, X<sup>4</sup> and A have the meaning indicated in the description and the claims.  
The invention further relates to a method for producing the same and to their use as medicaments, especially as tryptase-inhibiting  
medicaments.

(57) Zusammenfassung: Die vorliegende Erfindung betrifft Bis-basische Verbindungen der allgemeinen Formel (I): B<sup>1</sup>-Ar<sup>1</sup>-X<sup>1</sup>-  
Ar<sup>2</sup>-X<sup>2</sup>-A-X<sup>3</sup>-Ar<sup>3</sup>-X<sup>4</sup>-Ar<sup>4</sup>-B<sup>2</sup>, in der die Reste B<sup>1</sup>, B<sup>2</sup>, Ar<sup>1</sup>, Ar<sup>2</sup>, Ar<sup>3</sup>, Ar<sup>4</sup>, X<sup>1</sup>, X<sup>2</sup>, X<sup>3</sup>, X<sup>4</sup> und A die in der nachstehenden Beschreibung  
und in den Ansprüchen genannte Bedeutung haben können, Verfahren zu deren Herstellung und deren Verwendung als Arzneimittel,  
insbesondere als Arzneimittel mit Tryptase-inhibierender Wirkung.

WO 01/36374 A3

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No.

PCT/EP 00/11216

## A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

IPC 7 C07C259/18 C07C257/18 C07C217/58 C07C271/64 C07D211/26  
A61K31/135 A61K31/155 A61K31/325 A61P37/08

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

## B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

IPC 7 C07C C07D A61K A61P

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)

WPI Data, BEILSTEIN Data, CHEM ABS Data

## C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	WO 99 24395 A (ARRAY BIOPHARMA) 20 May 1999 (1999-05-20) claims; examples -----	1,8,11, 13-15

☐ Further documents are listed in the continuation of box C

Patent family members are listed in annex.

## \* Special categories of cited documents:

- \*A\* document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
- \*E\* earlier document but published on or after the international filing date
- \*L\* document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
- \*O\* document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
- \*P\* document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

- \*T\* later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
- \*X\* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
- \*Y\* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.
- \* & \* document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

24 July 2001

Date of mailing of the international search report

05/09/2001

Name and mailing address of the ISA

European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2  
NL - 2280 HV Rijswijk  
Tel. (+31-70) 340-2040. Tx. 31 651 epo nl.  
Fax: (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Zervas, B

Continuation of box I.2

Claims Nos.: 1-7, 9, 10, 12, 14-20 (all partially)

Present patent claims 1-7, 9, 10, 12, 14-20 relate to a disproportionately large number of possible compounds of which only a small portion are supported in the description according to the terms of Article 6 PCT and/or can be considered disclosed according to the terms of Article 5 PCT. In the present case, the patent claims lack the appropriate support and the patent application lacks the required disclosure to such an extent that a meaningful search encompassing the entire scope of protection sought seems impossible. For this reason, the search was restricted to those parts of the claims that seemed to be supported and disclosed according to the above mentioned terms, i.e. those parts relating to the compounds according to any of the general formulae (IA) or (IA1).

The applicant's attention is drawn to the fact that claims, or parts of claims relating to inventions in respect of which no international search report has been established need not be the subject of an international preliminary examination (Rule 66.1(e) PCT). EPO policy, when acting as an International Preliminary Examining Authority, is normally not to carry out a preliminary examination on matter which has not been searched. This is the case, irrespective of whether or not the claims are amended following receipt of the search report (Article 19 PCT) or during any Chapter II procedure whereby the applicant provides new claims.

# INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No

PCT/EP 00/11216

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 9924395 A	20-05-1999	US 6221914 B AU 1301299 A	24-04-2001 31-05-1999

## INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Internationales Aktenzeichen

PCT/EP 00/11216

## A. KLASSIFIZIERUNG DES ANMELDUNGSGEGENSTANDES

IPK 7 C07C259/18 C07C257/18 C07C217/58 C07C271/64 C07D211/26  
A61K31/135 A61K31/155 A61K31/325 A61P37/08

Nach der Internationalen Patentklassifikation (IPK) oder nach der nationalen Klassifikation und der IPK

## B. RECHERCHIERTE GEBIETE

Recherchierte Mindestprüfstoff (Klassifikationssystem und Klassifikationssymbole)

IPK 7 C07C C07D A61K A61P

Recherche aber nicht zum Mindestprüfstoff gehörende Veröffentlichungen, soweit diese unter die recherchierten Gebiete fallen

Während der internationalen Recherche konsultierte elektronische Datenbank (Name der Datenbank und evtl. verwendete Suchbegriffe)

WPI Data, BEILSTEIN Data, CHEM ABS Data

## C. ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
A	WO 99 24395 A (ARRAY BIOPHARMA) 20. Mai 1999 (1999-05-20) Ansprüche: Beispiele -----	1,8,11, 13-15



Weitere Veröffentlichungen sind der Fortsetzung von Feld C zu entnehmen



Siehe Anhang Patentfamilie

- Besondere Kategorien von angegebenen Veröffentlichungen

\*A\* Veröffentlichung, die den allgemeinen Stand der Technik definiert, aber nicht als besonders bedeutsam anzusehen ist

\*E\* älteres Dokument, das jedoch erst am oder nach dem internationalen Anmeldedatum veröffentlicht worden ist

\*L\* Veröffentlichung, die geeignet ist, einen Prioritätsanspruch zweifelhaft erscheinen zu lassen, oder durch die das Veröffentlichungsdatum einer anderen im Recherchenbericht genannten Veröffentlichung belegt werden soll oder die aus einem anderen besonderen Grund angegeben ist (wie ausgeführt)

\*O\* Veröffentlichung, die sich auf eine mündliche Offenbarung, eine Benutzung, eine Ausstellung oder andere Maßnahmen bezieht

\*P\* Veröffentlichung, die vor dem internationalen Anmeldedatum, aber nach dem beanspruchten Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist

\*T\* Spätere Veröffentlichung, die nach dem internationalen Anmeldedatum oder dem Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist und mit der Anmeldung nicht kollidiert, sondern nur zum Verständnis des der Erfindung zugrundeliegenden Prinzips oder der ihr zugrundeliegenden Theorie angegeben ist

\*X\* Veröffentlichung von besonderer Bedeutung: die beanspruchte Erfindung kann allein aufgrund dieser Veröffentlichung nicht als neu oder auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden

\*Y\* Veröffentlichung von besonderer Bedeutung: die beanspruchte Erfindung kann nicht als auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden, wenn die Veröffentlichung mit einer oder mehreren anderen Veröffentlichungen dieser Kategorie in Verbindung gebracht wird und diese Verbindung für einen Fachmann nahelegend ist

\*Z\* Veröffentlichung, die Mitglied derselben Patentfamilie ist

Datum des Abschlusses der internationalen Recherche

24. Juli 2001

Absendedatum des internationalen Recherchenberichts

05/09/2001

Name und Postanschrift der Internationalen Recherchenbehörde  
Europäisches Patentamt, P.B. 5818 Patentlaan 2  
NL - 2280 HV Rijswijk  
Tel. (+31-70) 340-20411, Tx 31 651 epo nl  
Fax: (+31-70) 340-3016

Bevollmächtigter Bediensteter

Zervas, B

## WEITERE ANGABEN

PCT/ISA/ 210

Fortsetzung von Feld I.2

Ansprüche Nr.: 1-7,9,10,12,14-20 (alle zum Teil)

Die geltenden Patentansprüche 1-7,9,10,12,14-20 beziehen sich auf eine unverhältnismäßig große Zahl möglicher Verbindungen, von denen sich nur ein kleiner Anteil im Sinne von Art. 6 PCT auf die Beschreibung stützt und/oder im Sinne von Art. 5 PCT als in der Patentanmeldung offenbart gelten kann. Im vorliegenden Fall fehlt den Patentansprüchen die entsprechende Stütze und fehlt der Patentanmeldung die nötige Offenbarung in einem solchen Maße, daß eine sinnvolle Recherche über den gesamten erstrebten Schutzbereich unmöglich erscheint. Daher wurde die Recherche auf die Teile der Patentansprüche gerichtet welche im o.a. Sinne als gestützt und offenbart erscheinen, nämlich die Teile die die Verbindungen gemäss einer der allgemeinen Formeln (IA) oder (IA1) betreffen.

Der Anmelder wird darauf hingewiesen, daß Patentansprüche, oder Teile von Patentansprüchen, auf Erfindungen, für die kein internationaler Recherchenbericht erstellt wurde, normalerweise nicht Gegenstand einer internationalen vorläufigen Prüfung sein können (Regel 66.1(e) PCT). In seiner Eigenschaft als mit der internationalen vorläufigen Prüfung beauftragte Behörde wird das EPA also in der Regel keine vorläufige Prüfung für Gegenstände durchführen, zu denen keine Recherche vorliegt. Dies gilt auch für den Fall, daß die Patentansprüche nach Erhalt des internationalen Recherchenberichtes geändert wurden (Art. 19 PCT), oder für den Fall, daß der Anmelder im Zuge des Verfahrens gemäß Kapitel II PCT neue Patentansprüche vorlegt.



# INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Angaben zu Veröffentlichungen, die zur selben Patentfamilie gehören

Internationales Aktenzeichen

PCT/EP 00/11216

In Recherchenbericht angeführtes Patentdokument	Datum der Veröffentlichung	Mitglied(er) der Patentfamilie	Datum der Veröffentlichung
WO 9924395 A	20-05-1999	US 6221914 B AU 1301299 A	24-04-2001 31-05-1999

